

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Stiftung des bürgerlichen Rechts

DISSERTATION

**Auswirkungen der Ultrafiltration auf die
Lungenfunktion bei Kindern nach Korrektur
eines angeborenen Herzfehlers**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Jost Wigand Richter
aus Freiberg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. E. Lange
 2. Prof. Dr. med. R. Rossaint
 3. Prof. Dr. med. K. Paul

Datum der Promotion: 14. Dezember 2001

Kurz-Zusammenfassung

Das mit dem kardiopulmonalen Bypass assoziierte kapilläre Leck bei Operationen am offenen Herzen führt zu einem Anstieg des totalen Wassergehalts des Körpers, wobei es vor allem zu einer pulmonalen sowie myokardialen Ödementwicklung kommt. Mit der von Naik, Knight und Elliott (1991) hinsichtlich Filterposition und Filtrationszeitpunkt beschriebenen modifizierten Form der Ultrafiltration unmittelbar nach Abgang vom Bypass konnte eine markante Reduzierung der mit dem Bypass assoziierten Flüssigkeitsakkumulation sowie eine unmittelbare Verbesserung der hämodynamischen Parameter (Herzindex, myokardiale Kontraktilität, verminderter postoperativer Verbrauch inotroper Substanzen) nachgewiesen werden. Ziel vorliegender Studie ist deshalb die Untersuchung der Auswirkung der modifizierten Ultrafiltration auf die Lungenfunktion.

Für diese Studie wurden 37 Kinder (Alter 3 Tage bis 92 Monate, Gewicht 3,1 bis 21,3 kg) beobachtet, bei denen die operative Korrektur eines angeborenen Herzfehlers unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (kardiopulmonaler Bypass mit extrakorporaler Membranoxygenierung) vorgenommen wurde. Bei 27 Kindern wurde nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine die modifizierte Hämofiltration durchgeführt, 10 Kinder dienten als Kontrollgruppe. Bei allen Patienten wurden vor Beginn sowie nach Abschluß des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, nach der ca. zehn Minuten dauernden modifizierten Ultrafiltration bzw. bei der Kontrollgruppe zu einem vergleichbaren Zeitpunkt ca. zehn Minuten nach Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass und nach einem weiteren Zeitraum von ca. zehn Minuten mittels dynamischer Lungenfunktionsmessung Parameter der Lungenmechanik (dynamische Compliance und Resistance) sowie Lungenfunktion (alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz) bestimmt. Außerdem wurden hämodynamische (arterieller und zentralvenöser Blutdruck) und rheologische Veränderungen (Hämoglobin, Hämatokrit) aufgezeichnet.

Bei der modifizierten Ultrafiltration zeigte sich unmittelbar nach Filtrationsende mit dem signifikanten Anstieg der Compliance um 13,9 % ein Effekt, der sich etwa 10 Minuten nach Filtrationsende noch weiter steigerte. Weiterhin konnte ein Abfall der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz um insgesamt 29,2 % gemessen werden. Es ließ sich jedoch keine proportionale Abhängigkeit zwischen der Ultrafiltratmenge und der Verbesserung der Lungenfunktion

nachweisen. Die von anderen Autoren unter modifizierter Ultrafiltration festgestellten Veränderungen der Hämodynamik, wie zum Beispiel der signifikante Anstieg des arteriellen Blutdruckes, oder der rheologischen Veränderungen, wie zum Beispiel ein Anstieg des Hämatokrit-Wertes, ließen sich bestätigen.

Die Ergebnisse zeigen, daß durch die modifizierte Technik der Ultrafiltration eine unmittelbare Verbesserung der postoperativen Lungenfunktion erreicht werden kann.

Schlagworte: angeborene Herzfehler, kardiopulmonaler Bypass, modifizierte Hämofiltration, Lungenfunktion, dynamische Compliance, dynamische Resistance, Kinder.

Abstract

The capillary leak, associated with cardiopulmonary bypass in open heart surgery, causes a rise of total body water resulting in tissue, especially in pulmonary and myocardial edema. The modified ultrafiltration is a new approach to reduce these edemas, first described by Naik, Knight and Elliot in 1991. With the modification of the position of the ultrafilter in the bypass circuit and the time of filtration in the first minutes after the patient has been weaned from bypass a significant reduction of the bypass associated fluid accumulation could be shown as well as an improvement of hemodynamics (heart index, myocardial contractility, reduced need of inotropic drugs). To investigate the influence of the modified ultrafiltration on the lung function is the objective of this study.

In this study 37 children (aging from 3 days to 92 months, weighting from 3.1 to 21.3 kg) have been examined in cardiac surgery for moderate to severe congenital heart disease with the application of the cardiopulmonary bypass. The effect of modified ultrafiltration, which immediately started after being weaned from the cardiopulmonary bypass, was studied in 27 children, 10 children formed the control population. In all patients alterations in pulmonary mechanics (dynamic compliance and resistance), in pulmonary function (alveolar-arterial difference of oxygen), in hemodynamics (arterial and central venous blood pressure, heart rate) and in blood values (hemoglobin, hematocrit) could be recorded at frequent intervals. The measurements were done before and after being weaned from bypass, after conclusion of the

modified ultrafiltration respectively after a comparable intervall in the control group and about 10 minutes later before the closure of the chest was performed.

After the modified ultrafiltration a significant increase of pulmonary compliance of about 13.9 % was observed, an effect, which was further amplified in the next 10 minutes. Furthermore a decrease of alveolar-arterial difference of oxygen of 29.2 % could be shown, but no correlation between the amount of ultrafiltrat and improvement of pulmonary function could be proved. Other findings like a significant increase of arterial blood pressure or an increase of the hematocrit, which were also described by other authors in previous studies, could be confirmed.

The results indicate, that by using the modified technique of ultrafiltration an improvement of pulmonary function is achievable.

Keywords: congenital heart disease, cardiopulmonary bypass, modified ultrafiltration, lung function, dynamic compliance, dynamic resistance, children.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Kurz-Zusammenfassung | 1 |
| Abstract | 2 |
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 6 |
| Tabellenverzeichnis | 7 |
| 1. Einleitung und Fragestellung | 8 |
| 2. Wissenschaftlicher Hintergrund | 11 |
| 2.1 Kardiopulmonaler Bypass | 11 |
| 2.1.1 Technik | 11 |
| 2.1.2 Ultrafiltration | 15 |
| 2.2 Mechanik des respiratorischen Systems | 19 |
| 2.2.1 Elastische Eigenschaften | 20 |
| 2.2.2 Resistive Eigenschaften | 26 |
| 2.2.3 Inertance | 31 |
| 2.3 Die Bestimmung der Lungenfunktion | 31 |
| 2.3.1 Passive Methoden | 34 |
| 2.3.2 Dynamische Methoden | 34 |
| 3. Methodik der Studie | 36 |
| 3.1 Patienten | 36 |
| 3.2 Studiendurchführung | 36 |
| 3.2.1 Anästhesie und Beatmung | 36 |
| 3.2.2 Herz-Lungen-Maschine und Korrekturoperation | 37 |
| 3.2.3 Meßprotokoll | 38 |
| 3.2.4 Lungenfunktionsmessung | 39 |
| 3.2.5 Weitere Meßgrößen | 41 |
| 3.3 Statistische Analyse | 41 |

| | |
|--|----|
| 4. Ergebnisse | 43 |
| 4.1 Patienten | 43 |
| 4.2 Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine | 51 |
| 4.2.1 Hämodynamische Parameter | 53 |
| 4.2.2 Beatmung und Lungenfunktion | 53 |
| 4.2.3 Rheologische Parameter | 54 |
| 4.3 Der Effekt der modifizierten Ultrafiltration bei der Studiengruppe | 55 |
| 4.3.1 Hämodynamische Parameter | 55 |
| 4.3.2 Beatmung und Lungenfunktion | 58 |
| 4.3.3 Parameter der Rheologie | 59 |
| 5. Diskussion | 60 |
| 6. Zusammenfassung | 71 |
| Danksagung | 72 |
| Eidesstattliche Erklärung | 73 |
| Literaturverzeichnis | 74 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1 | Prinzip des kardiopulmonalen Bypasskreislaufes | 12 |
| Abbildung 2 | Verhältnis des Blutvolumens des Patienten zu Prime-Volumen und Patientengröße, nach Elliott [33] | 13 |
| Abbildung 3 | Prinzip der konventionellen Ultrafiltration | 16 |
| Abbildung 4 | Prinzip der modifizierten Ultrafiltration (<i>Filterposition während des kardiopulmonalen Bypasses</i>) | 17 |
| Abbildung 5 | Prinzip der modifizierten Ultrafiltration (<i>Filterposition während der Filtration nach Abschluß des kardiopulmonalen Bypasses</i>) | 18 |
| Abbildung 6 | Einfaches Ballon-Röhren-Modell. Der Ballon hat die Elastance E und die Röhre die Resistance R. | 19 |
| Abbildung 7 | Veranschaulichung der Hysterese. Druck-Volumen-Kurve einer luftgefüllten Lunge während Inspiration und Expiration | 23 |
| Abbildung 8 | Veranschaulichung der Zeitabhängigkeit von statischer versus dynamischer Compliance | 24 |
| Abbildung 9 | Schematische Darstellung des laminaren Strömungsverhaltens | 27 |
| Abbildung 10 | Schematische Darstellung des turbulenten Strömungsverhaltens | 28 |
| Abbildung 11 | Zeitpunkte der Messungen | 39 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 1 | Übersicht über die Wirkungen von konventioneller und modifizierter Ultrafiltration während bzw. nach Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses | 18 |
| Tabelle 2 | Irrtumswahrscheinlichkeit p | 41 |
| Tabelle 3 | Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe | 43 |
| Tabelle 4 | Anthropomorphologische Daten | 44 |
| Tabelle 5 | Diagnosen und durchgeführte Operationen | 45 |
| Tabelle 6 | Parameter der Herz-Lungen-Maschine | 48 |
| Tabelle 7 | Ausgangsparameter von Studien- und Kontrollgruppe | 50 |
| Tabelle 8 | Bypasszeiten und Hypothermie | 51 |
| Tabelle 9 | Konventionelle Filtrationsmenge und Urinproduktion während des kardiopulmonalen Bypasses | 51 |
| Tabelle 10 | Parameter vor (Messung 1) und nach (Messung 2) Herz-Lungen-Maschine | 52 |
| Tabelle 11 | Kontrollgruppe: Parameter nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (Messung 2: unmittelbar nach Abgang; Messung 3: nach ca. 10 Minuten; Messung 4: nach ca. 20 Minuten) | 56 |
| Tabelle 12 | Studiengruppe: Parameter nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (Messung 2: unmittelbar nach Abgang vor Beginn der modifizierten Ultrafiltration; Messung 3: unmittelbar nach Ultrafiltration; Messung 4: ca. 10 Minuten nach Filtrationsende) | 57 |

1. Einleitung und Fragestellung

Die am offenen Herzen erfolgenden Korrekturoperationen angeborener Herzfehler bei Kindern machen zur Überbrückung der kardialen Funktion den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erforderlich [1].

Der kardiopulmonale Bypass, meist unter zusätzlicher Anwendung einer kristalloiden Hämodilution sowie die Durchführung in Hypothermie, ist mit einer klinisch bedeutsamen Endothelreaktion der Kapillaren (“capillary leak”) verbunden [2]. Diese Schädigung des Endothels, die in vielerlei Hinsicht den bei Entzündungen beobachteten Reaktionen gleicht, läßt sich auf die Aktivierung von Entzündungskaskaden zurückführen [3]. Dabei wird vor allem der Fremdflächenkontakt des Blutes mit den einzelnen Systemen der Herz-Lungen-Maschine als Initiator diskutiert [3]. Hierbei erfolgt eine Stimulierung des Komplement- [4], des Kallekrein-Kinin- [5, 6] und des Eicosanoid- [7] Systems. Die Interaktion dieser Mechanismen mit den zirkulierenden Blutzellen führt entweder über eine Schädigung dieser Zellen oder über eine Aktivierung sekundärer Systeme zu der auftretenden Endothelschädigung [8]. Hierbei wird die bestehende Endothelkontinuität gestört, und es kommt zu einem Flüssigkeitsübertritt aus den Gefäßen in das Interstitium. Diese Flüssigkeitsextravasation, verstärkt durch die infolge der Hämodilution bedingte Hyperhydrierung, resultiert in einem vermehrten Wassergehalt des Gewebes, der sich im Anstieg des Gesamtkörperwassers nach kardiopulmonalem Bypass zeigt [9].

Klinisch äußern sich diese Veränderungen in schweren systemischen Ödemen, welche zu ernsten Organdysfunktionen führen und so die postoperative Morbidität mitbestimmen können [10]. Am Herzen resultiert eine verminderte ventrikuläre Funktion mit fallendem systemischen Druck und konsekutiv vermindertem Herzzeitvolumen bei einer insgesamt instabilen Kreislauftsituation und hohem Bedarf an Inotropika [11]. Pulmonal kommt es zu einem verschlechterten Gasaustausch bis hin zur Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz (“ARDS”-ähnlich) [12]. Weiterhin zählt auch das akute Nierenversagen zu den nicht seltenen Komplikationen einer Operation am offenen Herzen. Insbesondere korreliert die Zeitdauer des kardiopulmonalen Bypasses und des Herz-Kreislaufstillstandes mit der Ausprägung der akuten Niereninsuffizienz [13, 14, 15]. Am Gehirn resultieren globale, durch einen gesteigerten Sauerstoffbedarf bei einem verminderten

Sauerstoffangebot verursachte sowie fokale, durch Luftblasen oder andere Emboli aus dem Bypasskreislauf bzw. dem Herzen ausgelöste ischämische Läsionen [16].

Bisher gibt es mehrere Ansätze, die bypassassoziierte Extravasation zu minimieren. Zu diesen Methoden gehört unter anderem die Verwendung kleinerer Bypasskreisläufe [17]. Um die Folgen der Akkumulation extravaskulären Wassers zu reduzieren, werden unter anderem die Ödemausschwemmung mittels Diuretika-Therapie, die postoperative Peritonealdialyse [18], die postoperative kontinuierliche arteriovenöse bzw. venovenöse Ultrafiltration [19] und neuerdings die Therapie mit C₁-Esterase-Inhibitoren [20] eingesetzt. Weiterhin wird seit den achtziger Jahren die Ultrafiltration auch während des pädiatrischen Bypassmanagements genutzt.

Bei der sogenannten konventionellen Ultrafiltration befindet sich der Filter innerhalb des Bypasskreislaufes, wobei das aus Prime-Flüssigkeit und Patientenblut gemischte Blutvolumen der Herz-Lungen-Maschine in der Aufwärmphase filtriert wird; zugleich wird die kardiopulmonale Funktion noch von der Herz-Lungen-Maschine unterstützt. So versucht man mittels der Filtration den infolge der Hämodilution niedrigen Hämatokritwert gegen Ende des Bypasszeitraumes anzuheben, um so die Sauerstoffversorgung des Gewebes zu verbessern [10]. Die Anwendung dieser Technik ist jedoch limitiert, da die filtrierbare Flüssigkeitsmenge durch das im venösen Reservoir vorhandene Volumen eingeschränkt ist. Aufgrund der begrenzten Möglichkeiten zur Flüssigkeitsentfernung und einer nur geringen Anhebung des Hämatokritwertes, insbesondere im pädiatrischen Bereich, wurde von Naik, Knight und Elliot 1991 die hinsichtlich Filterposition und Filtrationszeitpunkt modifizierte Form der Ultrafiltration in das Bypassmanagement eingeführt [21]. Hierbei befindet sich ein während des normalen kardiopulmonalen Bypasses ausgeklemmter Filter zwischen dem arteriellen und dem venösen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine. Unmittelbar nachdem der Patient von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt worden ist, erfolgt dann unter Nutzung der noch in situ liegenden Bypass-Kanülen bzw. des Schlauchsystems eine 10 bis 15 Minuten währende arteriovenöse Ultrafiltration. Hierbei werden sowohl Wasser als auch niedrigmolekulare Substanzen über einen hydrostatischen Druckgradienten filtriert.

Mittels der modifizierten Ultrafiltration konnte eine signifikante Reduzierung der bypassassoziierten Wasserakkumulation nachgewiesen werden [22]. In bisherigen Untersuchungen wurde der Einfluß auf die Hämodynamik, die rheologischen Veränderungen

und die Entfernung von Entzündungsmediatoren untersucht. Hierbei ließen sich bei unverändertem zentralvenösen Blutdruck ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes und eine Abnahme der Herzfrequenz nachweisen [22, 24, 23]; auch konnte ein Zunahme der myokardialen Kontraktilität bei abnehmender myokardialer Wanddicke beobachtet werden [10, 23, 86]. Andere Untersuchungen belegen einen Anstieg des Hämatokritwertes [24] einschließlich eines verminderten perioperativen Bedarfs an Blut sowie Kolloiden [22, 23, 88]. Gegenstand weiterer Studien war die Reduktion von erhöhten Plasma-Komplementkonzentrationen nach kardiopulmonalem Bypass durch die modifizierte Ultrafiltration [25, 82].

Klinisch ist die pulmonale Dysfunktion eine der häufigsten Manifestationen der bypassassoziierten Entzündungsreaktion [26]. Wie sich der durch die modifizierte Ultrafiltration verursachte Flüssigkeitsentzug und die Entfernung von Entzündungsmediatoren auf die Lungenmechanik und -funktion auswirken, konnte hinsichtlich des Gasaustausches in früheren Untersuchungen in einer verbesserten Oxygenierung nachgewiesen werden [24]. In einer anderen Studie wurde bei Kindern bis zu einem Jahr direkt vor Operationsbeginn, unmittelbar vor und nach der modifizierten Ultrafiltration, sofort sowie 24 Stunden nach Aufnahme der Patienten auf die postoperative Intensivstation die statische sowie dynamische Compliance der Lunge während einer manuellen Ventilationsphase bestimmt [90]. Hierbei zeigten sich, abgesehen von einem signifikanten Compliance-Anstieg während der modifizierten Ultrafiltration, keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe; die Messungen erfolgten sowohl am geöffneten als auch am geschlossenen Thorax.

Ziel vorliegender Studie ist die Darstellung des Effektes des kardiopulmonalen Bypasses sowie der Auswirkungen der modifizierten Ultrafiltration insbesondere auf die Lunge bei geöffnetem Thorax im peri- und frühpostoperativen Verlauf. Das erfolgt sowohl durch die Nutzung eines standardisierten Meßverfahrens für die dynamischen Parameter der Lungenmechanik (dynamische Compliance und Resistance) als auch durch die Aufzeichnung der Veränderungen der Lungenfunktion (alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz). Es galt der Hypothese nachzugehen, daß im Rahmen der modifizierten Ultrafiltration durch eine Reduktion des extravasalen Flüssigkeitsgehaltes des Lungengewebes (und durch eine angenommene Entfernung von Entzündungsmediatoren) eine Verbesserung der Lungenmechanik und der Lungenfunktion bewirkt und gemessen werden kann.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Nachfolgend werden sowohl das Prinzip der Herz-Lungen-Maschine als auch die bestehenden Methoden der Ultrafiltration dargestellt. Die bestehenden Zusammenhänge zwischen bypass-assoziierten extravasalen Flüssigkeitsakkumulation und Veränderung der Lungenfunktion sowie die Grundlagen der Lungenfunktion und deren Bestimmung werden erläutert.

2.1 Kardiopulmonaler Bypass

Zu der seit den frühen sechziger Jahren zu verzeichnenden kontinuierlichen Verbesserung der Operationsergebnisse kongenitaler Herzfehler hat nicht zuletzt die Verbesserung des kardiopulmonalen Bypassmanagements beigetragen. Das wurde einerseits durch eine Weiterentwicklung der Bypasskomponenten und andererseits durch ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge des kardiopulmonalen Bypasses möglich [1].

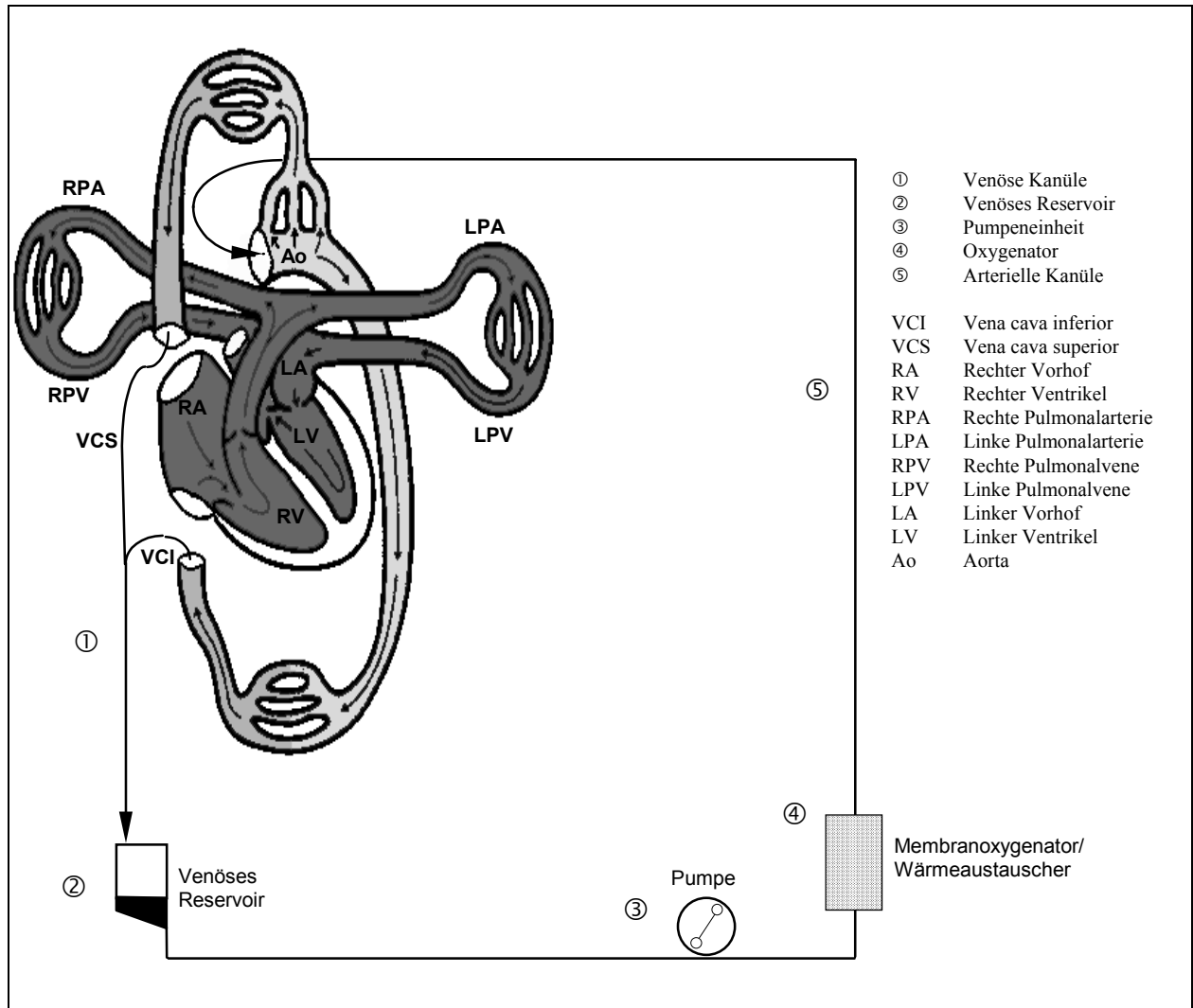
2.1.1 Technik

Bypasskreislauf

Um am Herzen arbeiten zu können und um einen größeren Blutverlust sowie eine Luftembolisation zu verhindern, wird das Herz sowie der Lungenkreislauf von der normalen Kreislaufzirkulation abgeklemmt. Beide Funktionen werden maschinell überbrückt. Das dabei verwendete Grundprinzip des kardiopulmonalen Bypasses ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Anschluß des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine erfolgt venös mittels Spezialkanülen; in der Regel über die Vena cava superior sowie die Vena cava inferior. Das venöse Blut wird über ein Schlauchsystem ① zu dem venösen Reservoir ② abgeleitet. Von dort aus gelangt es über die Pumpeneinheit ③ (Roller- oder Zentrifugalpumpe) zum Oxygenator ④ (in der Regel Membranoxygenatoren), der häufig mit einem Wärmeaustauscher kombiniert ist. Das oxygenierte Blut wird dann mit dem Schlauchsystem und einer Spezialkanüle ⑤ wieder in den Patientenkreislauf über die Aorta ascendens eingeleitet. Dabei sollten Größe und Volumen des

Bypasskreislaufes so klein und die Biokompatibilität der verwendeten Komponenten so hoch wie möglich sein [33].

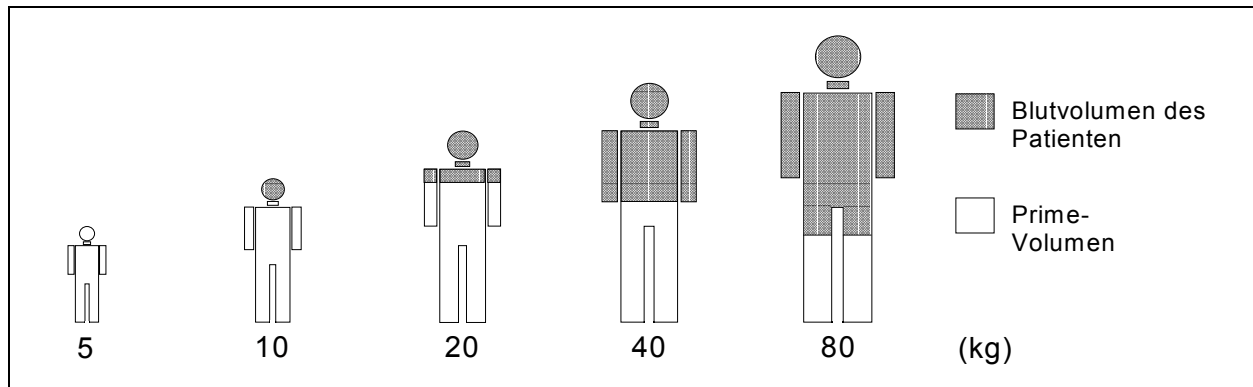
Abbildung 1 Prinzip des kardiopulmonalen Bypasskreislaufes



Priming

Zur Vermeidung einer Luftembolisation zu Beginn des maschinellen Bypasskreislaufes muß das gesamte System mit Flüssigkeit, dem sogenannten Prime-Volumen, vorgefüllt werden. Das notwendige Prime-Volumen kann insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen das zwei- bis dreifache des körpereigenen Blutvolumens betragen (Abbildung 2) [1]. Daher gewinnen das Design sowie die Größe des Bypasskreislaufes eine besondere Bedeutung im Bypassmanagement sehr kleiner Kinder.

Abbildung 2 Verhältnis des Blutvolumens des Patienten zu Prime-Volumen und Patienten-
größe, nach Elliott [33]



Hinsichtlich der Zusammensetzung dieser Prime-Flüssigkeit bestehen kontroverse Meinungen sowohl in Bezug auf den während des Bypasskreislaufes angestrebten Hämatokrit, den kolloidosmotischen Druck, aber auch hinsichtlich der Notwendigkeit von Zusätzen wie Bikarbonat (als Puffersubstanz), Mannitol (Stimulation der osmotischen Diurese), Steroiden (Membranstabilisierung) oder Heparin (Antikoagulation) [27, 28, 33]. Diskutiert wird auch über die Temperatur, mit der der Bypass durchgeführt werden soll [27, 28, 33]. Als Grundbestandteil der Prime-Flüssigkeit kommen kristalloide Lösungen zur Anwendung [29, 30]. Zusätzlich werden auch kolloidale Lösungen verwendet, wobei vor allem Humanalbumin, Frischplasma sowie synthetische Kolloide wie Dextrane, Hydroxyethylstärke und Gelatinepräparate eingesetzt werden [31]. Um nach Anschluß des kardiopulmonalen Bypasses eine exzessive Hämodilution zu verhindern und einen adäquaten Hämatokrit (in der Regel werden Hämatokritwerte über 20% angestrebt) aufrecht zu erhalten, ist der Einsatz von Blutpräparaten nahezu unumgänglich [1]. Der Zusatz von Blutkonserven zur Prime-Flüssigkeit hat aber neben den mit einer Blutgabe prinzipiell verbundenen Infektionsrisiken (insbesondere Hepatitiden, HIV-Infektion) auch wichtige metabolische Auswirkungen [1]. Mit der Gabe von CPD- (Zitrat-Phosphat-Dextrose) behandeltem Blut ist gleichzeitig auch eine hohe Natrium-, Kalium-, Glucose- und Lactatgabe assoziiert, deren Konzentrationen außerdem von der Lagerzeit des Blutes ungünstig beeinflusst werden [32]. Insbesondere zu Bypassbeginn kann es so zu einer sehr unerwünschten metabolischen Belastung des Patienten kommen.

Hypothermie

Häufig erfolgt die Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses in Hypothermie [33]. Die Absenkung der Körpertemperatur soll den metabolischen Umsatz und damit den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf der Organe, insbesondere des Gehirns, reduzieren. Das wiederum macht den Einsatz geringerer Flußgeschwindigkeiten bzw. längere Bypasszeiten an der Herz-Lungen-Maschine und somit einen geringeren venösen Rückfluß zum Herzen möglich, wodurch sich verbesserte Operationsbedingungen ergeben. Die Starttemperatur der Prime-Flüssigkeit ist ebenfalls von Bedeutung. Grundsätzlich bestehen hierbei zwei unterschiedliche Meinungen. Einerseits wird, von einer Starttemperatur von 25°C bis 30°C ausgehend, eine stufenweise langsame Senkung der Bypass-temperatur vorgeschlagen, um eine einheitliche Verteilung des Blutflusses, insbesondere zum Gehirn, zu erreichen [1]. Andererseits wird auch das sogenannte Crash-Cooling diskutiert, wobei die Prime-Flüssigkeit zu Beginn des Bypasses zwischen 4°C und 10°C gehalten und so eine schnellere und gleichförmigere Kühlung des gesamten Körpers ermöglicht wird [1]. Die durch den Temperaturabfall bedingte Steigerung der Blutviskosität, mit einer damit verbundenen möglichen Störungen der Mikrozirkulation, wird durch die entsprechende Hämodilution verhindert [33].

Systemische Nebenwirkungen des kardiopulmonalen Bypasses

Die Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses beinhaltet jedoch auch signifikante Risiken. Insbesondere hervorzuheben ist die in Folge eines kardiopulmonalen Bypasses regelmäßig auftretende extravasale Flüssigkeitsakkumulation. Das sich hierbei entwickelnde Gewebeödem kann im weiteren Verlauf zu ernststen Organdysfunktionen führen. In der Literatur sind vor allem pulmonale und myokardiale Ödeme beschrieben, die den postoperativen Verlauf beeinflussen [34]. In Studien konnte eine Vermehrung des Gesamtkörperwassers nach Anwendung des kardiopulmonalen Bypasses bei Kindern nachgewiesen werden [35]. Dabei waren geringes Körpergewicht bzw. geringe Körpergröße, lange Bypassdauer, Hypothermie und geringe Hämatokritwerte Risikofaktoren für eine gesteigerte Flüssigkeitsakkumulation.

“Inflammatory Response”

Die gesteigerte extravasale Flüssigkeitsakkumulation ist jedoch nicht allein auf die bypassassoziierte Hämodilution zurückzuführen. In mehreren Studien konnte weiterhin eine ausgeprägte entzündliche Antwort als Reaktion auf den kardiopulmonalen Bypass festgestellt werden, in dessen Folge es zu einer Erhöhung der kapillären Permeabilität kommt [36].

Pulmonale Beeinträchtigung

Die mechanisch kontrollierte Ventilation der Lunge wird während des Bypasszeitraumes üblicherweise ausgesetzt. Dadurch ist die Ausbildung von partiellen bzw. kompletten Atelektasen möglich [1]. Infolge der Umgehung des Lungenkreislaufes sistiert der pulmonalkapilläre Blutfluß während dieser Zeit. Hierbei kann eine Sequestration neutrophiler Granulozyten innerhalb des Kapillarbettes beobachtet werden. Durch Aktivierung von Entzündungskaskaden kann in der weiteren Folge eine massive Schädigung des pulmonalen Kapillarendothels mit einem konsekutiven Flüssigkeitsübertritt aus den Gefäßen in das Lungeninterstitium eintreten [36].

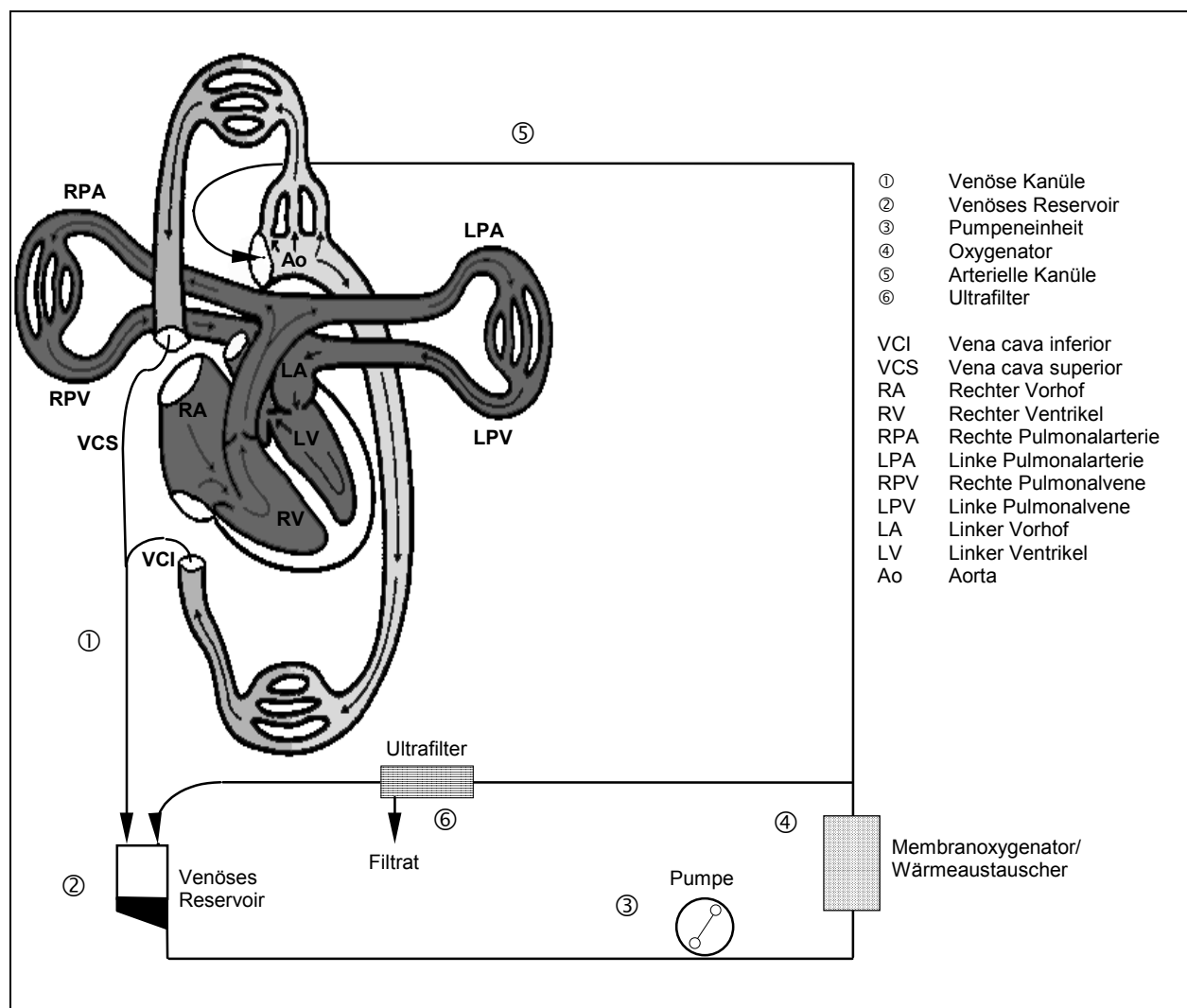
2.1.2 Ultrafiltration

Die oben beschriebene extravasale Flüssigkeitsakkumulation mit ihren Risiken hat, wie bereits dargestellt, zur Entwicklung verschiedener Methoden der Flüssigkeitselimination geführt. Das hat das Interesse an der Ultrafiltration, wie sie in der Herzchirurgie Erwachsener zum Entfernen von Flüssigkeit bei Herzinsuffizienz bzw. zur Hämokonzentration am Bypassende angewendet wird, erneut geweckt [1].

Bei der Ultrafiltration wird Flüssigkeit in Form eines Plasma-Ultrafiltrates entfernt. Der dabei eingesetzte sehr feinporige Ultrafilter erlaubt eine freie Passage für Flüssigkeiten und Elektrolyten. Er bleibt jedoch relativ impermeabel für großmolekulare Substanzen, wie Plasmaproteine und korpuskuläre Bestandteile. Die Menge der filtrierte Flüssigkeit wird dabei von der hydrostatischen Druckdifferenz über die Filtrationsmembran bestimmt [37].

Bei der allgemein üblichen “konventionellen” Ultrafiltration wird während der gegen Bypassende stattfindenden Reperfusionsphase über einen Filter ⑥ zwischen dem arteriellen und dem venösen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine überschüssige Flüssigkeit entzogen (Abbildung 3). Hierbei steht als filtrierbares Volumen nur das sich im venösen Reservoir ② befindliche Blut zur Verfügung.

Abbildung 3 Prinzip der konventionellen Ultrafiltration



Bei der von Naik, Knight und Elliot hinsichtlich Zeitpunkt und Technik “modifizierten” Methode erfolgt die Ultrafiltration innerhalb eines 10 bis 15 Minuten währenden Intervalls unmittelbar nach Abschluß des kardiopulmonalen Bypasses entsprechend einer arteriovenösen Filtration (Abbildung 5); der Ultrafilter ist während des eigentlichen kardiopulmonalen Bypasses abgeklemmt (Abbildung 4). Während der Filtration werden die Bypass-Kanülen in ihrer jeweiligen Position belassen. Über die arterielle Kanüle kann dann das Blut abgeleitet und durch den Ultrafilter gepumpt werden. Am Ultrafilter wird dem Blut über einen erzeugten Unterdruck Plasma entzogen. Das hämokonzentrierte Blut wird dann wieder über den venösen Schenkel dem Patientenkreislauf zugeführt. Wenn der linksatriale Druck während der Filtration fallen sollte, kann jederzeit verdünntes Blut aus dem venösen Reservoir durch den Oxygenator/Wärmeaustauscher zusätzlich in den Filtrationskreislauf hinzugefügt und

hämokonzentriert werden. Weiterhin bleibt die Möglichkeit eines notfallmäßigen Wiederanschlusses des Patienten an die noch geprimte Herz-Lungen-Maschine erhalten.

Abbildung 4 Prinzip der modifizierten Ultrafiltration (*Filterposition während des kardiopulmonalen Bypasses*)

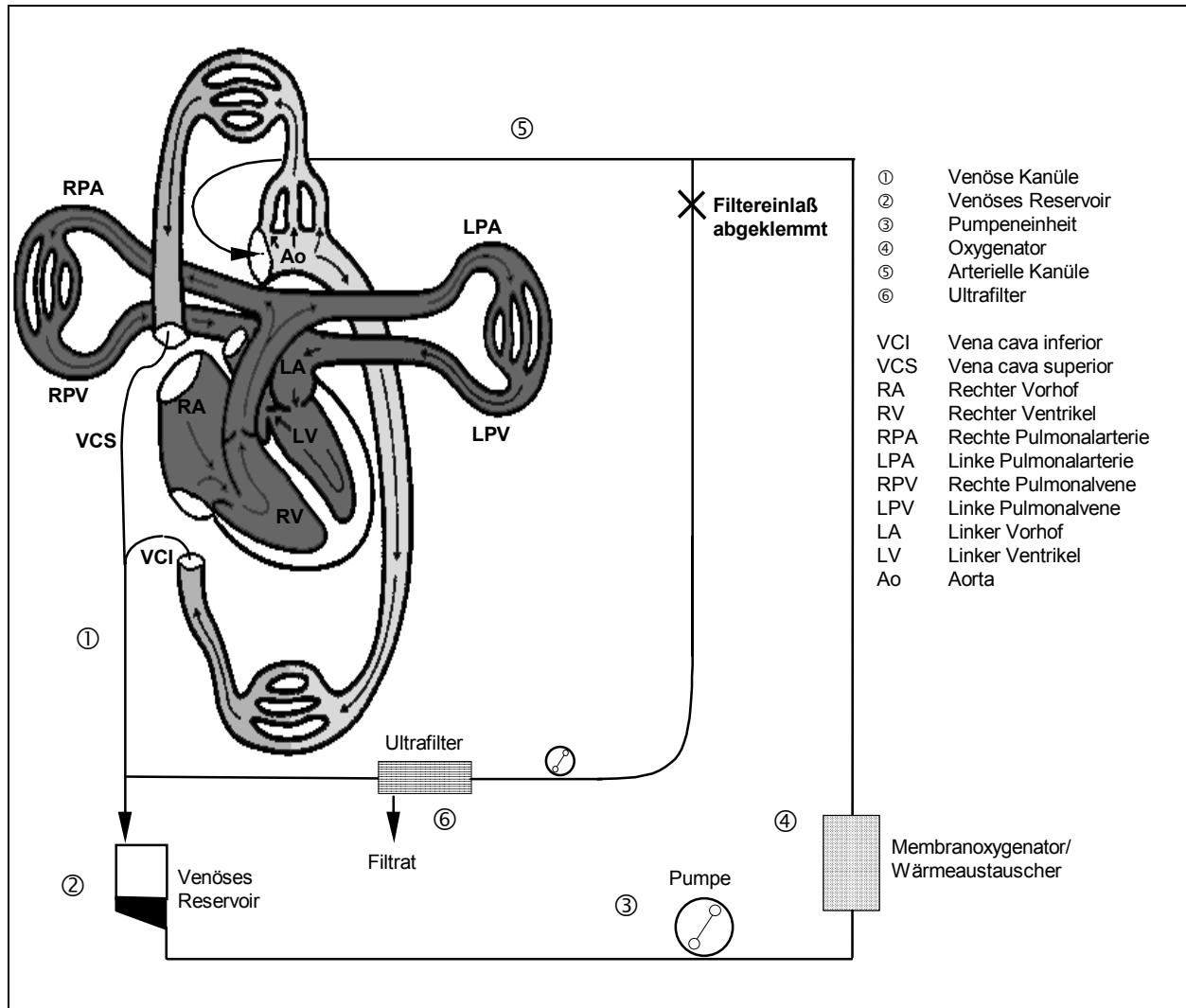


Abbildung 5 Prinzip der modifizierten Ultrafiltration (*Filterposition während der Filtration nach Abschluß des kardiopulmonalen Bypasses*)

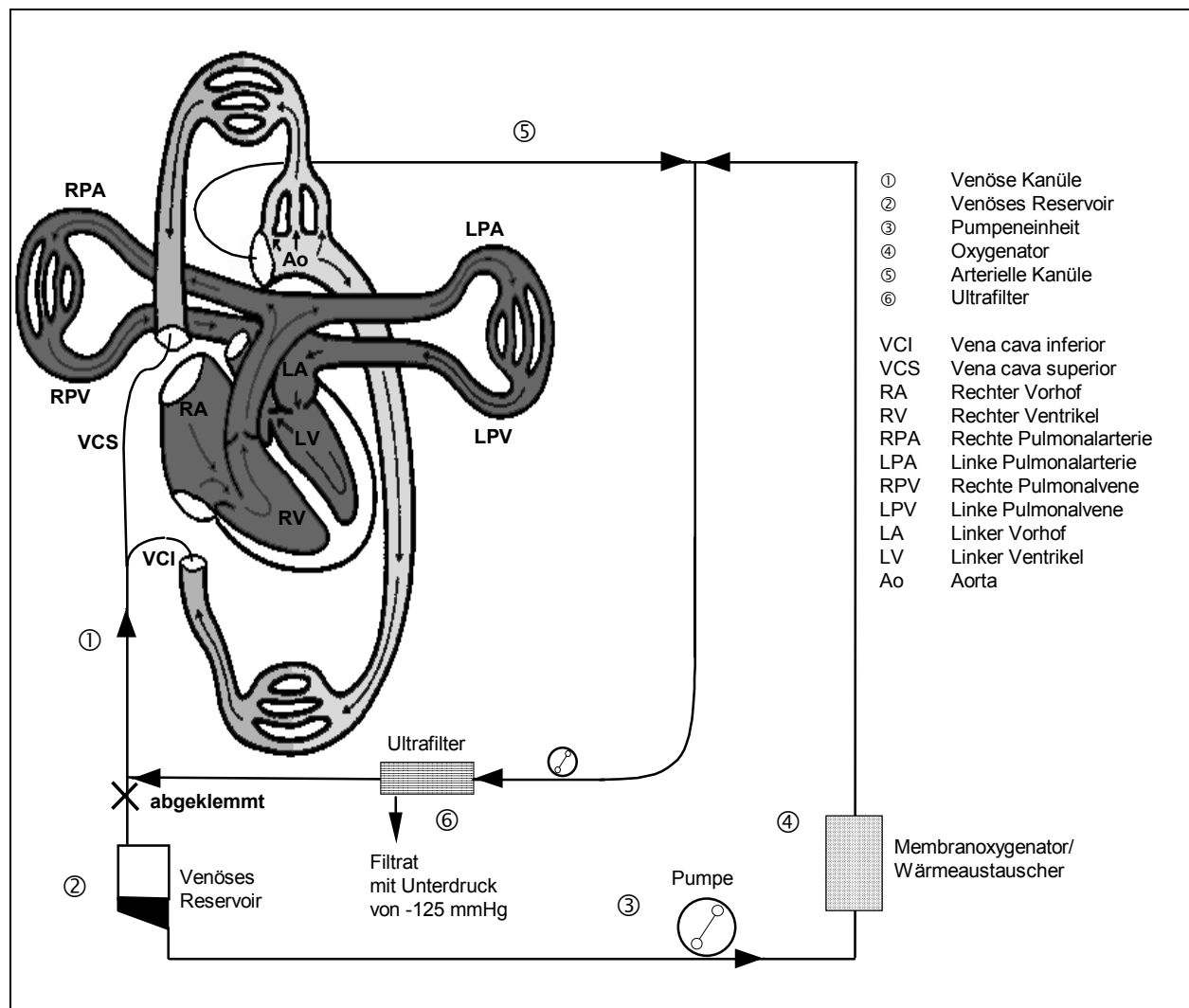


Tabelle 1 Übersicht über die Wirkungen von konventioneller und modifizierter Ultrafiltration während bzw. nach Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses

| | Konventionelle Ultrafiltration | Modifizierte Ultrafiltration |
|-----------|---|---|
| Zeitpunkt | Durchführung während der Reperfusionphase gegen Ende des kardiopulmonalen Bypasses. | Durchführung nach Abschluß des kardiopulmonalen Bypasses unter Ausnutzung der noch in situ liegenden Bypass-Kanülen. |
| Technik | Es erfolgt die Filtration des im Bypass-Kreislauf zirkulierenden Blutes. Es kommt somit zu einer Vermischung des filtrierte mit dem Bypass-Blut - die Filtration ist so weniger effektiv. | Durch die über die liegenden Bypass-Kanülen erfolgende arteriovenöse Filtration gelangt das filtrierte Blut unbeeinträchtigt in den Patientenkreislauf - Flüssigkeit sowie inflammatorische Substanzen werden effektiv reduziert. |

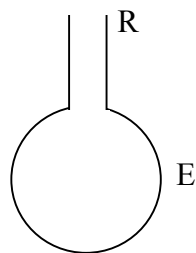
2.2 Mechanik des respiratorischen Systems

Die Lungenbewegung erfolgt ausschließlich passiv infolge externer, auf die Lunge einwirkender Kräfte. Während der spontanen Atmung gehen die externen Kräfte von der Atemmuskulatur, im Falle künstlicher Beatmung von einem positiven Druckgradienten zwischen der Umgebung und den Atemwegen aus. Um eine Atembewegung zu ermöglichen, müssen diese Kräfte größer als die physikalische Impedanz des gesamten respiratorischen Systems sein. Diese Impedanz setzt sich im wesentlichen zusammen aus dem

1. elastischen Widerstand,
2. nicht-elastischen Reibungswiderstand sowie
3. zu geringen Anteilen aus dem Trägheitswiderstand von Atemgas und Gewebe sowie der Reibung durch Gewebedeformation.

Die meisten Techniken für die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems basieren auf der Modellannahme, nach der die Lunge als ein Ballon mit einer anschließenden Röhre betrachtet wird (Abbildung 6).

Abbildung 6 Einfaches Ballon-Röhren-Modell. Der Ballon hat die Elastance E und die Röhre die Resistance R.



Wenn die Atmung mit diesem Ein-Kompartiment-Modell simuliert wird, dann erfolgt eine Inflation sowie Deflation des Ballons. Die Dynamik dieses Systems lässt sich durch die Grundgleichung für die Lungenbewegung eines single-compartment-Modells ableiten:

$$P_{\text{antreibend}} = P_{\text{Elastizität}} + P_{\text{Reibung}} + P_{\text{Trägheit}} \cdot \dots \text{Gleichung 1}$$

P - Druck

Der das respiratorische System antreibende Druck $P_{\text{antreibend}}$ entspricht dabei dem über der Lunge meßbaren Druckgradienten zwischen der Atemwegsöffnung und der Pleurahöhle ($P_{A\ddot{o}} - P_{\text{Pleu}}$). Dieser Druck ist zur Überwindung der vom Atemvolumen V abhängigen elastischen Kräfte, der von der Atemgasströmung \dot{V} abhängigen resistiven Kräfte und der von der Beschleunigung \ddot{V} abhängigen Trägheitskräfte erforderlich:

$$P_{\text{antreibend}} = f_1(V) + f_2(\dot{V}) + f_3(\ddot{V}). \quad \dots \text{Gleichung 2}$$

P - Druck; V - Atemvolumen; \dot{V} - Atemgasfluß; \ddot{V} - Beschleunigung

Die zur Überwindung der Reibungswiderstände aufgewendete Arbeit geht als Wärme verloren. Die zur Überwindung des elastischen Widerstandes (elastische Deformation) während der Inspiration eingesetzte Arbeit wird dagegen als potentielle Energie gespeichert und ist die Energiequelle für die Expiration sowohl in spontaner als auch bei künstlicher Beatmung.

2.2.1 Elastische Eigenschaften

Elastische Eigenschaften der Lunge

Vereinfacht kann die Lunge als eine elastische Struktur betrachtet werden, deren Eigenschaften von dem transpulmonalen Druckgradienten ΔP aus intrapleuralem und intrapulmonalem Druck mit

$$\Delta P = P_{\text{Pleu}} - P_{\text{Pul}} \quad \dots \text{Gleichung 3}$$

ΔP - transpulmonaler Druckgradient; P_{Pleu} - intrapleuraler Druck; P_{Pul} - intrapulmonaler Druck

in Abhängigkeit von der elastischen Retraktionskraft der Lunge und von dem Lungenvolumen V entsprechend der Lungendehnung bestimmt werden. Im Bereich normaler Atemzugvolumina führt eine Veränderung des intrapulmonalen Gasvolumens ΔV zu einer proportionalen Änderung

des Druckgradienten ΔP und kennzeichnet somit den elastischen Widerstand der Lunge, die Elastance E_L :

$$E_L = \frac{\Delta P}{\Delta V} \quad [\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1}] \text{ bzw. SI } [\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1}] \quad \dots \text{ Gleichung 4}$$

E_L - Elastance der Lunge; ΔP - transpulmonaler Druckgradient; ΔV - Veränderung des intrapulmonalen Gasvolumens

Eine Änderung des transpulmonalen Druckgradienten ΔP führt somit zu einer proportionalen Veränderung des Lungenvolumens ΔV und kennzeichnet damit die Volumendehnbarkeit der Lunge, die Compliance C_L :

$$C_L = \frac{\Delta V}{\Delta P} = \frac{1}{E_L} \quad [\text{ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}] \text{ bzw. SI } [\text{l} \cdot \text{kPa}^{-1}] \quad \dots \text{ Gleichung 5}$$

C_L - Compliance der Lunge; ΔV - Veränderung des intrapulmonalen Gasvolumens; ΔP - transpulmonaler Druckgradient;
 E_L - Elastance der Lunge

Die elastische Retraktionskraft der Lunge entsteht infolge der volumenbedingten Dehnung ihrer elastischen Parenchymelemente, insbesondere der Elastin- und Kollagenfasern sowie aufgrund der Oberflächenspannung der Alveolen. Auf diese Retraktionskräfte ist auch das Bestreben der Lunge, sich zusammenzuziehen, zurückzuführen.

Die Oberflächenspannung der Alveolen entsteht an der Grenzfläche zwischen einer die innere Alveolenoberfläche auskleidenden Flüssigkeitsfilm und dem alveolären Gasgemisch. Auf dieser Spannung beruht das Bestreben der Alveolen, ihre Oberfläche zu minimieren. Für den dabei in der Alveole wirksamen Retraktionsdruck P , die Oberflächenspannung T und den alveolären Radius r gilt nach LaPlace die Beziehung für sphärische Oberflächen

$$P = \frac{2 \cdot T}{r} \quad \dots \text{ Gleichung 6}$$

P - Retraktionsdruck; T - Oberflächenspannung; r - alveolärer Radius

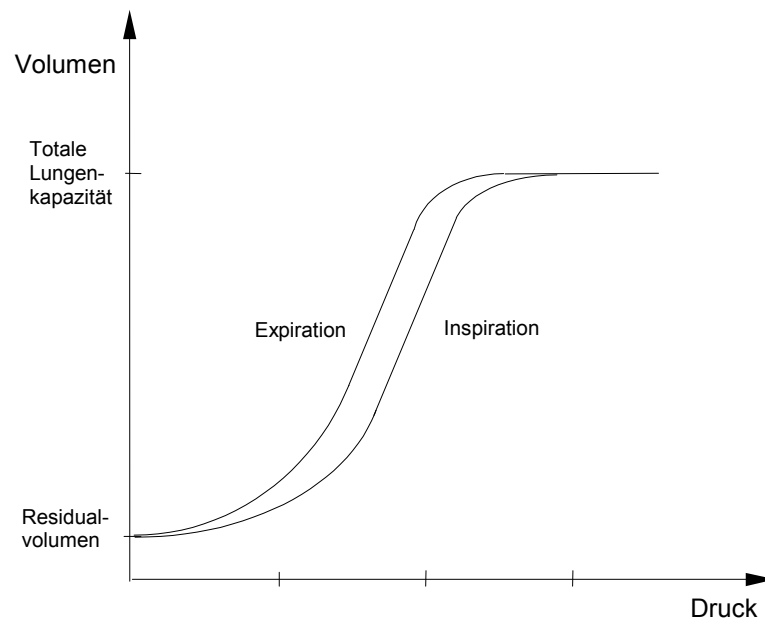
Die von den Alveolarepithelzellen Typ II gebildete oberflächenaktive Surfactantauskleidung vermindert diese Oberflächenspannung im Vergleich zu einer wässrigen Grenzschicht etwa um das 10-fache [38]. Sie ist dabei aber trotzdem noch für einen Anteil von ca. 65% der elastischen Retraktion verantwortlich [39]. Ein weiterer Effekt dieser oberflächenaktiven Substanzen besteht

darin, daß sie bei einer Verkleinerung der Alveolen dichter zusammenrücken und damit ihren spannungsmildernden Effekt verstärken. Dadurch wird verhindert, daß kleine Alveolen in sich zusammenfallen und ihren Inhalt in größere Alveolen entleeren. Nach Gleichung 6 würde sonst bei abnehmendem Alveolenradius und gleichbleibender Oberflächenspannung der Retraktionsdruck ansteigen. Durch diese surfaktantvermittelte Reduzierung der Oberflächenspannung wird die Lunge vor dem destabilisierenden Effekt einer Umverteilung der Gasvolumina zugunsten größerer Alveolen geschützt. Weiterhin ist infolge des reduzierten Retraktionsdruckes ein geringerer transpulmonaler Druck erforderlich, um die Alveolen zu entfalten. Somit steigt durch den verminderten elastischen Widerstand die Compliance an, und die Atemarbeit nimmt ab.

Auch die pulmonale Transsudation wird von den Oberflächenkräften beeinflusst. Aufgrund der Oberflächenspannung ist der Druck in der Alveole geringer als innerhalb des die Alveolenoberfläche auskleidenden Flüssigkeitsfilms. Außerdem ist der pulmonalkapilläre Druck in weiten Teilen der Lunge größer als der alveoläre Druck, so daß beide Faktoren eine Transsudation fördern. Durch die surfaktantvermittelte Minderung der Oberflächenspannung wird eine Komponente des alveolar-kapillären Druckgradienten verkleinert und so eine pulmonale Transsudation mit der Entwicklung eines pulmonalen Ödems verhindert [40].

Eine weitere Eigenschaft der Lunge ist die elastische Hysterese. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkung einer Kraft über ihre Einwirkungszeit hinaus fortbesteht. Das heißt, daß die Lungenbewegung gegenüber der sie verursachenden Änderung des transpulmonalen Druckgradienten länger anhält. Dieses Phänomen zeigt sich in einem unterschiedlichen Verlauf der Druck-Volumen-Beziehung, wenn die Lungen zunehmend mit Gas gefüllt und anschließend wieder deflatiert werden (Abbildung 7). Bei der Inspiration zeigen sich dabei anfangs hohe Druckwerte bei einer geringen Volumenveränderung im Sinne einer fortschreitenden Entfaltung kollabierter Alveolen. Es folgt dann eine Phase, in der eine geringe weitere Druckerhöhung eine große Volumenänderung im Sinne einer Ausdehnung der bereits geöffneten Alveolen bewirkt. Die wahrscheinlich wichtigste Ursache für dieses Phänomen ist in der oben beschriebenen indirekt volumenabhängigen Änderung der Oberflächenspannung durch die Surfactantauskleidung der Alveolen zu suchen.

Abbildung 7 Veranschaulichung der Hysterese. Druck-Volumen-Kurve einer luftgefüllten Lunge während Inspiration und Expiration



Die Elastizität der Lunge unterliegt neben der Volumen- auch einer Zeitabhängigkeit. Wenn die Lunge um einen Volumenbetrag rasch entfaltet und auf diesem neuen Volumenniveau gehalten wird, dann fällt der initiale Entfaltungsdruck P_1 innerhalb von einigen Sekunden exponentiell auf ein um 20 bis 30 % niedrigeres, endgültiges Druckniveau P_2 ab (Abbildung 8) [40]. Das heißt, daß der Quotient aus der Volumenänderung und der initialen Änderung des transpulmonalen Druckgradienten der *dynamischen Compliance*

$$C_{L_{dyn}} = \frac{\Delta V}{\Delta P_1} \quad \dots \text{Gleichung 7}$$

$C_{L_{dyn}}$ - dynamische Compliance der Lunge; ΔV - Veränderung des intrapulmonalen Gasvolumens;
 ΔP_1 - transpulmonaler Druckgradient unmittelbar nach Atemwegsverschluß

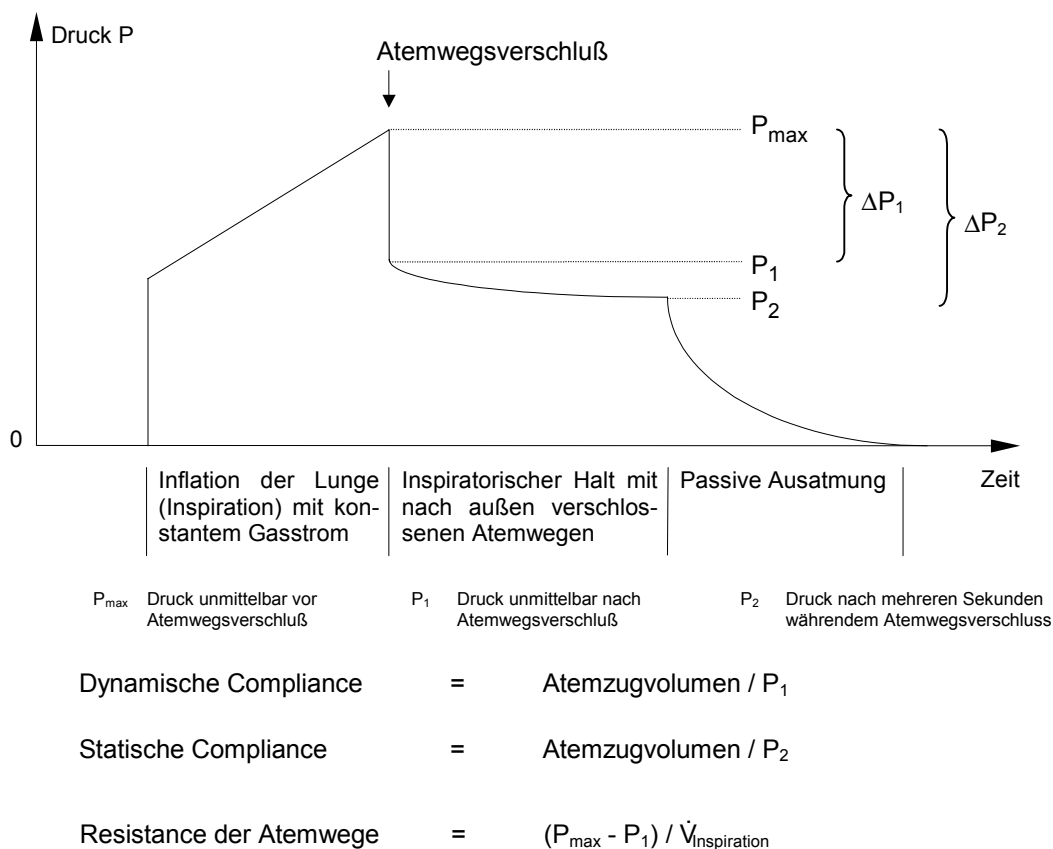
und der Quotient aus der Volumenänderung und der endgültigen Änderung des transpulmonalen Druckgradienten der *statischen Compliance*

$$C_{L_{stat}} = \frac{\Delta V}{\Delta P_2} \quad \dots \text{Gleichung 8}$$

$C_{L_{stat}}$ - statische Compliance der Lunge; ΔV - Veränderung des intrapulmonalen Gasvolumens;
 ΔP_2 - transpulmonaler Druckgradient nach wenigen Sekunden andauerndem Atemwegsverschluß

entspricht. Somit ergeben sich entsprechend der Zeitabhängigkeit der elastischen Rückstellkräfte höhere Werte für die statische als für die dynamische Compliance. Eine Erklärung für dieses zeitabhängige Verhalten kann man im viskos-elastischen Verhalten des Lungengewebes, auf das später noch näher eingegangen werden soll, und in Redistributionsphänomenen des Atemgases wegen der lungenvolumenabhängigen Rekrutierung von Alveolen finden.

Abbildung 8 Veranschaulichung der Zeitabhängigkeit von statischer versus dynamischer Compliance



Die Bestimmung der statischen Compliance erfolgt, nachdem ein bestimmtes Lungenvolumen so lange gehalten wird, bis sich ein gleichbleibender Zustand eingestellt hat. Dieser Vorgang erfordert somit ein den Atemzug unterbrechendes semi-invasives Haltemanöver. Die dynamische Compliance kann dagegen während des normalen rhythmischen Atemvorganges gemessen werden, unterliegt jedoch durch den Einfluß der Hysterese einer gewissen Frequenzabhängigkeit. Diese ist vor allem bei elastizitätsvermindernden Lungenerkrankungen

verstärkt vorhanden, so daß sich für hohe Atemfrequenzen geringere Werte für die Compliance der Lunge ergeben.

Einen weiteren Einfluß haben die Atemvolumina der unmittelbaren Vergangenheit. Die Compliance der Lunge wird in Abhängigkeit vom Atemzugvolumen durch die unmittelbar vorangegangene rhythmische Atemperiode aufrecht erhalten. So führt eine Phase der Hypoventilation ohne periodische tiefe Atemzüge, insbesondere im Rahmen eines pathologischen Zustands der Lungen, zu einer verminderten Compliance, die jedoch nach einem bzw. mehreren tiefen Atemzügen wieder ihren Ausgangswert annimmt [40].

Weiterhin wird die Lungencompliance von den endexpiratorischen Druckverhältnissen beeinflusst. So konnte in mehreren Studien beobachtet werden, daß bei einer Verminderung eines zunächst erhöhten endexpiratorischen Druckes die Compliance abnahm [41]. Zurückzuführen sein dürfte dies auf einen Verschluß von Atemwegen und einem somit verminderten Anteil von zur Verfügung stehendem Lungengewebe, das ein verabreichtes Atemzugvolumen aufnehmen kann (im Sinne eines Derecruitments von Alveolen), ohne daß die Gewebeeigenschaften an sich dabei verändert wären.

Weitere Faktoren, die die Lungencompliance beeinflussen, sind die Körperlage (das Lungenvolumen nimmt in aufrechter Position im Vergleich zur Rücken- oder Bauchlage zu) und der Muskeltonus der Bronchialmuskulatur, wie zum Beispiel bei einer Bronchokonstriktion. Dies kann die Zeitabhängigkeit beeinflussen und somit die dynamische, nicht aber die statische Compliance verändern. Schließlich führen verschiedene pulmonale Erkrankungen zu einer veränderten Lungencompliance. Beim Emphysem ist durch die Gewebedestruktion und den Verlust der Elastinfasern sowie der reduzierten Oberflächenretraktion die *statische* Compliance isoliert erhöht bei einer durch die gesteigerte funktionelle Residualkapazität und stark gestörten Gasverteilung zugleich meist verminderten *dynamischen* Compliance. Beim Asthma bronchiale ist die gesamte Druck-Volumen-Kurve ohne Veränderung der Compliance in Richtung höherer Volumina verschoben. Die meisten anderen pathologischen Situationen der Lunge, wie zum Beispiel bei Lungenfibrose, konsolidierenden pulmonalen Prozessen, bei Gefäßvermehrung, fibröser Pleuritis und vor allem beim ARDS, resultieren jedoch sowohl in einer verminderten statischen und dynamischen Compliance als auch in einer Verminderung der funktionellen Residualkapazität.

Elastische Eigenschaften des Thorax

Der Thorax wird von dem Rippenkäfig mit den Intercostalmuskeln und vom Zwerchfell gebildet. Die mechanischen Eigenschaften werden im gesunden Subjekt überwiegend von den muskulären Komponenten beeinflusst. Daher kann der Thorax nur dann als elastische Struktur betrachtet werden, wenn alle auf ihn einwirkenden Muskeln vollständig relaxiert sind. Wenn letzteres der Fall ist, dann ist die Compliance des Thorax definiert als der Quotient aus Änderung des Lungenvolumens und Änderung des Druckgradienten zwischen Atmosphäre und Intrapleuralspalt.

Die thorakale Compliance wird von anatomischen Faktoren bestimmt, insbesondere von den Eigenschaften der Rippen und Rippenknorpel; aber auch Adipositas (durch von der Bauchdecke auf das relaxierte Zwerchfell übertragener Druck) oder pathologische Hautveränderungen, wie z.B. großflächige Verbrennungsnarben, spielen eine Rolle. Die thorakale Compliance ist deutlich altersabhängig und beim Säugling drei- bis sechsfach höher als die pulmonale Compliance [40].

Elastische Eigenschaften des gesamten respiratorischen Systems

Die Compliance des respiratorischen Systems C_{RS} setzt sich aus den einzelnen Compliancewerten seiner Komponenten Lunge C_L und Thorax C_{Th} zusammen und steht, vergleichbar zur elektrischen Kapazität, in folgendem Zusammenhang:

$$\frac{1}{C_{RS}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_{Th}} . \quad \dots \text{Gleichung 9}$$

C_{RS} - Compliance des respiratorischen Systems; C_L - Compliance der Lunge; C_{Th} - Compliance des Thorax

2.2.2 Resistive Eigenschaften

Die treibende Kraft für eine Gasströmung ist ein Druckgefälle. So wird die Strömung der Inspirations- und Expirationsgase durch die Atemwege von der jeweiligen Differenz zwischen dem intraalveolären Druck und dem Außendruck bewirkt. Die Volumenmenge des strömenden Gases ist dabei einerseits abhängig von der Größe des Druckgradienten, andererseits von dem der Gasströmung entgegenwirkenden Widerstand. Der Betrag dieses Widerstandes wird von den Strömungseigenschaften (laminar, turbulent oder gemischt) des Atemgases in den Atemwegen,

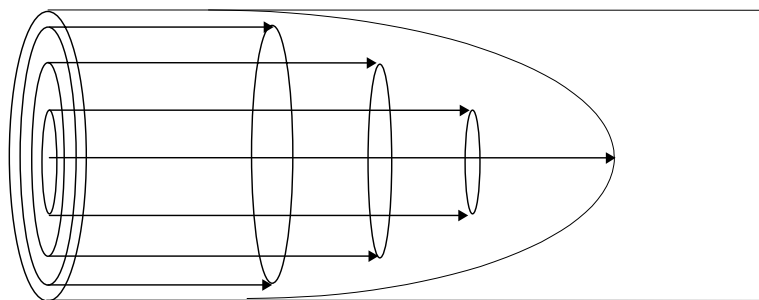
von der Resistenz des Lungengewebes sowie von der Inertance des gesamten respiratorischen Systems bestimmt.

Resistance bedingt durch Strömungsverhalten

Im Respirationstrakt findet man gewöhnlich neben laminaren vor allem an den Verzweigungsstellen der Bronchien sowie an physiologischen und pathologischen Engstellen turbulente Strömungsverhältnisse.

Die laminare Strömung in einer geraden Röhre ohne Aufzweigungen zeichnet sich dadurch aus, daß sich das Gas unterhalb einer kritischen Strömungsgeschwindigkeit in konzentrisch angeordneten Schichten bewegt. Während die Strömung im zentralen Bereich sehr hoch ist, sinkt sie in Röhrenwandnähe auf einen nahezu stationären Zustand ab (Abbildung 9). Das bedeutet in Bezug auf das respiratorische System, daß eine signifikante alveoläre Ventilation stattfindet, obwohl das Atemzugvolumen insgesamt geringer als das Totraumvolumen der Atemwege ist. Diese Form der Strömung wird auch als Streamline-Strömung bezeichnet und ist typischer Weise nicht hörbar.

Abbildung 9 Schematische Darstellung des laminaren Strömungsverhaltens



Charakteristisch hierbei ist, daß sich die Stromstärke \dot{V} direkt proportional zum treibenden Druckgradienten ΔP verhält; der Quotient aus beiden Größen ergibt eine Konstante:

$$\Delta P = \frac{k_1 \cdot \text{Strömungsgeschwindigkeit} \cdot \text{Gasviskosität}}{\text{Röhrenradius}^4} . \quad \dots \text{Gleichung 10}$$

ΔP - Druckgradient; k_1 - Konstante

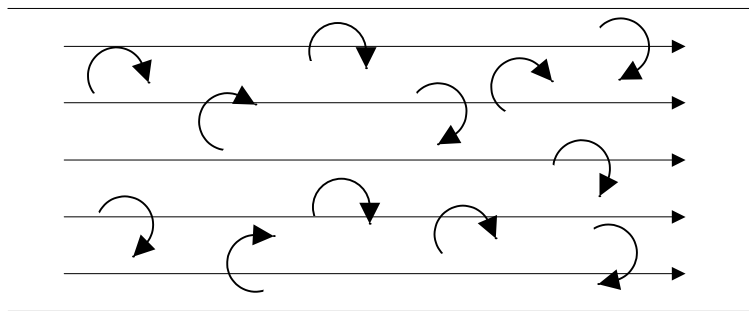
Der resultierende Proportionalitätsfaktor entspricht dem der Gasströmung entgegenstehenden Widerstand, bezeichnet als Resistance R. Die Resistance ist definiert als der Quotient aus der Druckdifferenz ΔP und der Strömungsrate \dot{V} :

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} . \quad \dots \text{Gleichung 11}$$

R - Resistance; ΔP – Druckgradient; \dot{V} – Atemgasfluß

Hohe Strömungsgeschwindigkeiten, Verzweigungen, Lumenänderungen oder Unregelmäßigkeiten der Röhre führen zu Störungen des oben beschriebenen laminaren Strömungsmusters. Daraus resultiert ein hörbares turbulentes Strömungsverhalten (Abbildung 10). Hierbei bewegt sich der gesamte Röhreninhalt mit der *gleichen* Geschwindigkeit.

Abbildung 10 Schematische Darstellung des turbulenten Strömungsverhaltens



Im Gegensatz zur laminaren Strömung ist der treibende Druck ΔP proportional zum Produkt aus dem *Quadrat* der Strömungsgeschwindigkeit und der Gasdichte (unabhängig von deren Viskosität) und umgekehrt proportional zur fünften Potenz des Röhrenradius:

$$\Delta P = \frac{k_2 \cdot \text{Strömungsgeschwindigkeit}^2 \cdot \text{Gasdichte}}{\text{Röhrenradius}^5} . \quad \dots \text{Gleichung 12}$$

ΔP - Druckgradient; k_2 - Konstante

Das bedeutet, daß sich bei turbulentem Strömungsverhalten die Resistance im Quadrat zur Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit erhöht und daß somit die Gleichung zur Bestimmung der Resistance unter linearen Strömungsbedingungen nicht anwendbar ist.

Daher müssen, wenn die Strömung wie in den Atemwegen partiell oder vollständig turbulent ist, beide Strömungskomponenten zur Berechnung der Resistance berücksichtigt werden. Daraus folgt dann für

$$\Delta P = k_1 \dot{V} + k_2 \dot{V}^2 . \quad \dots \text{Gleichung 13}$$

ΔP - Druckgradient; k - Konstante; \dot{V} - Atemgasfluß

Diese Gleichung kann mit einem geringen Verlust an Genauigkeit für einen breiten Bereich von Strömungsraten weiter vereinfacht werden

$$\Delta P = k \dot{V}^n , \quad \dots \text{Gleichung 14}$$

ΔP - Druckgradient; k - Konstante; \dot{V} - Atemgasfluß

wobei der Exponent n einen Wert zwischen 1 (bei rein laminarer Strömung) und 2 (bei rein turbulenter Strömung) annehmen kann. Im normalen menschlichen Respirationstrakt betragen $k=2,4$ und $n=1,3$ [40].

Resistance bedingt durch Gewebeeigenschaften

Ein entgegen der Gasströmung wirkender Anteil des Gesamtwiderstandes des respiratorischen Systems wird durch die Deformation des Lungengewebes und die dabei entstehenden viskoelastischen Gegenkräfte verursacht, die durch ihre Zeitabhängigkeit auch zu dem bereits besprochenen Unterschied zwischen dynamischer und statischer Compliance führen.

Abbildung 8 (Seite 24) zeigt die Veränderungen des in den Luftwegen meßbaren Druckes während der Inflation der Lungen mit einer kontinuierlichen Strömungsrate, gefolgt von einem inspiratorischen Stop mit gleichzeitigem Verschuß der Atemwege. Unmittelbar vor dem Verschuß der Atemwege erreicht der Druck den Wert P_{\max} , der sowohl durch die elastischen als auch durch die nicht-elastischen Widerstände charakterisiert wird. Unmittelbar nach dem Atemwegsverschuß fällt der Druck in den Luftwegen zunächst auf den Wert P_1 ab. Die Differenz aus $P_{\max} - P_1$ ist der durch Widerstand in den Atemwegen entstandene Druckgradient, das heißt die Resistance der Atemwege. Der Druckabfall von P_1 auf P_2 entspricht, wie bereits im Abschnitt 2.2.1 dargelegt, dem zeitabhängigen Anteil der Compliance des Lungengewebes infolge seines viskoelastischen Verhaltens.

Untersuchungen an anästhesierten Patienten ergaben, daß die Werte für die Geweberesistance in Abhängigkeit von Lungenvolumen und Inflationsgeschwindigkeit etwa halb so groß sind wie die Werte für die Resistance der Atemwege [40]. Das legt die Vermutung nahe, daß unter pathologischen Bedingungen, wie bei Lungenödem, Lungenfibrose oder beim Respiratory Distress Syndrom, der Anteil der Gewebekomponente an der gesamten Resistance des respiratorischen Systems erhöht ist.

Die von der Atemfrequenz und möglicherweise auch vom Atemzugvolumen beeinflusste Veränderung der Geweberesistance in Abhängigkeit vom Lungenvolumen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Loring et al. beschreiben eine Zunahme der Geweberesistance, wenn die funktionelle Residualkapazität auf übernormale Werte erhöht wurde [42]. Hingegen konnte von Hantos et al. eine Abnahme der Geweberesistance bei zunehmenden Lungenvolumina festgestellt werden [43]. Bei Werten für die funktionelle Residualkapazität unter Normbereich wurden von Mead und Collier eine *Zunahme* [44], von Dechman et al. nahezu *keine* Veränderung der Geweberesistance [45] beobachtet.

Ursachen erhöhter Atemwegsresistance

Obstruktionen innerhalb der Atemwege führen zu einer erhöhten Atemwegsresistance. Diese Obstruktionen können durch intraluminal positionierte Materialien, durch eine Schwellung bzw. eine Kontraktion der Atemwegswand sowie durch von außen auf die Atemwege einwirkenden Druck bzw. auch durch innerhalb der Atemwege entstehenden Sog verursacht werden.

2.2.3 Inertance

Atemgas, Lungen und Thorax stellen, aufgrund der ihrer Masse eigenen Trägheit, dem Richtungswechsel des Gasstromes einen Widerstand, die Inertance I, entgegen:

$$I = \frac{P}{\frac{d^2 V}{dt^2}} . \quad \dots \text{Gleichung 15}$$

I - Inertance; P - Druck; V - Atemvolumen; t - Zeit

Die Inertance ist schwierig zu bestimmen und bei normaler Atemfrequenz vernachlässigbar gering. Sie gewinnt jedoch bei Frequenzen von über 30 Atemzügen pro Minute an Bedeutung [46].

2.3 Die Bestimmung der Lungenfunktion

Bei Erwachsenen werden die mechanischen Charakteristika der Lunge selten direkt sondern in der Regel durch indirekte, standardisierte Tests, wie zum Beispiel die Bestimmung der Vitalkapazität und die forcierte expiratorische Einsekundenkapazität, erhoben. Da diese Untersuchungen die Mitarbeit und Koordinationsfähigkeit des Probanden erfordern, sind sie für Neugeborene und kleine Kinder ungeeignet. Hier ist man darauf angewiesen, die Compliance und Resistance direkt zu bestimmen.

Die direkten Möglichkeiten zur Messung von Compliance und Resistance des respiratorischen Systems lassen sich in passive, quasi statische und in dynamische Techniken unterteilen. Alle

Methoden erfordern die Bestimmung von Atemgasströmung \dot{V} , Atemvolumen V und Druck P . Die passive Lungenmechanik wird durch Manöver gemessen, bei denen die Atemmuskulatur zum Meßzeitpunkt vollständig entspannt ist. Die dynamische Technik dagegen wird entweder während spontaner oder mechanisch-assistierter Ventilation angewandt.

Gemeinsam ist beiden Methoden, daß die Beschreibung der mechanischen Eigenschaften durch die Grundgleichung der Lungenmechanik unter Nutzung des single-compartment-Modells erfolgt:

$$P = R_{RS} \cdot \dot{V} + \frac{1}{C_{RS}} \cdot V + I \cdot \frac{d^2V}{dt^2} \quad \dots \text{Gleichung 16}$$

P - Druck; R_{RS} - Resistance des respiratorischen Systems; \dot{V} - Atemgasfluß; C_{RS} - Compliance des respiratorischen Systems; V - Atemgasvolumen; I - Inertance; t - Zeit

Dabei ist P der an der Öffnung der Atemwege gemessene, zum Luftdruck relativierte Druck. Er repräsentiert die treibende Kraft für das gesamte respiratorische System, eingeschlossen Lungen, Atemwege und Thoraxwand. Zu den ebenfalls gemessenen Variablen Atemgasstrom \dot{V} und Atemvolumen V in Beziehung gesetzt, ergeben sich die Compliance C_{RS} sowie die Resistance R_{RS} des respiratorischen Systems. Der Term

$$I \cdot \frac{d^2V}{dt^2}$$

I – Inertance; V - Atemgasvolumen

steht für die Inertance, d.h. den gesamten Trägheitswiderstand.

Die Grundannahme dieser Gleichung ist, daß sich die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems in einer linearen Funktion beschreiben lassen, die durch einzelne Wertepaare charakterisiert wird. Diese Annahme trifft zwar für normale Atemzugvolumina des Lungengesunden zu, jedoch besteht nur ein verminderter linearer Zusammenhang im kranken respiratorischen System.

Eine weitere Basisannahme ist, daß man die Inertance im Rahmen normaler Atemfrequenzen negieren und somit die gesamte Gleichung weiter vereinfachen kann:

$$P = R_{RS} \cdot \dot{V} + \frac{1}{C_{RS}} \cdot V \quad \dots \text{Gleichung 17}$$

P - Druck; R_{RS} - Resistance des respiratorischen Systems; \dot{V} - Atemgasfluß; C_{RS} - Compliance des respiratorischen Systems;
V - Atemgasvolumen

Diese modifizierte Gleichung gilt jedoch nicht, wie bereits in Abschnitt 2.2.3 dargestellt, für höhere Atemfrequenzen, da die Inertance dann an Bedeutung gewinnt und somit nicht mehr vernachlässigt werden kann [47].

Die Compliance C_{RS} und die Resistance R_{RS} des gesamten respiratorischen Systems lassen sich jeweils in ihre Lungen- und Thoraxwandkomponenten aufteilen, indem man den jeweils relevanten treibenden Druck P bestimmt. Für den die Lunge antreibenden Druckgradienten P_L benötigt man den transpulmonalen Druckgradienten, d.h. die Differenz zwischen dem Intrapleuraldruck P_{Pl} und dem an der Atemwegsöffnung gemessenen Druck $P_{A\ddot{o}}$. Für den den Thorax antreibenden Druckgradienten P_{Th} nutzt man entsprechend den transthorakalen Druckgradienten zwischen Intrapleuraldruck P_{Pl} und dem Luftdruck P_{Luft} in Abhängigkeit von den elastischen Retraktionskräften des Thorax und der Atemmuskulatur. In der Praxis wird meist der dem Intrapleuraldruck näherungsweise entsprechende Ösophagusdruck $P_{\ddot{O}s}$ aufgrund der einfacheren, weniger invasiven Erhebung genutzt.

Der Atemgasstrom wird an der Öffnung der Atemwege, d.h. entweder mittels Maske oder direkt am Endotrachealtubus gemessen. Diese Bestimmung kann von verschiedenen Fehlergrößen beeinflusst sein. Bei der Messung mittels nasalen Adaptern machen die intranasalen Atemwege einen signifikanten Anteil der Resistance aus. Bei der Messung am intubierten Patienten besitzt der Endotrachealtubus selbst eine signifikante Resistance [47, 78, 79, 80]. Ein weiteres Problem stellt die Dichtheit des Meßsystems dar. Sowohl bei Nasen- oder Gesichtsmasken als auch bei Trachealtuben, die vor allem bei Neugeborenen und kleinen Kindern nicht mit einem Cuff geblockt sind, können Luftlecks zu falschen Meßwerten führen. Zusätzlich muß auch die Resistance und das Totraumvolumen der Meßeinrichtung selbst bedacht werden, das so gering wie möglich gehalten werden sollte.

2.3.1 Passive Methoden

Voraussetzung für die passiven Techniken ist, daß alle an der Atmung beteiligten Muskeln zum Zeitpunkt der Messung relaxiert sind. Die beiden am häufigsten angewendeten Methoden sind die "Multiple Occlusion Technique" [48, 49] zur Compliance- und die "Flow-Volume-Technique" (Single-Breath-Technique) [50] zur Compliance- und Resistance-Bestimmung. Beide Methoden setzen voraus, daß durch die Aktivierung des Hering-Breuer-Reflexes, ausgelöst durch einen kurzzeitigen Atemwegsverschluß, sowohl die in- als auch die expiratorische Atemmuskulatur vollständig relaxiert wird und daß während der Okklusion der gemessene Druck an der Atemwegsöffnung dem Druck in den Alveolen entspricht.

2.3.2 Dynamische Methoden

Zur Bestimmung der dynamischen Eigenschaften der Lungenmechanik sind verschiedene Methoden entwickelt worden.

Bei der von Mead und Whittenberger [51] beschriebenen Technik erfolgt die Bestimmung der dynamischen Compliance und Resistance am spontan atmenden Subjekt. Die Veränderungen des transpulmonalen Druckgradienten werden über den gesamten Bereich des Atemzugvolumens zu den Veränderungen von Atemgasströmung und Atemgasvolumen in Beziehung gesetzt. Hierbei wird die dynamische Compliance bestimmt, indem die in- und expiratorischen Endpunkte genau dann untersucht werden, wenn der Atemgasstrom gleich Null ist. Das beruht auf der Annahme, daß die Compliance über die gesamte Bandbreite des Atemzugvolumens linear ist. Bei der Bestimmung der dynamischen Resistance wird vorausgesetzt, daß die elastischen Kräfte der Lunge im Bereich der korrespondierenden Volumina in mittlerer Lage des Atemzugvolumens während der In- und Expiration den gleichen, aber entgegengesetzten Wert besitzen. Grundannahme dieser Meßtechnik ist, daß Compliance und Resistance während der beiden respiratorischen Phasen konstant sind. Das trifft jedoch, wie bereits erwähnt, nur für normale Atemzugvolumina zu, da sich mit zunehmender reifungsbedingter Hyperinflation der Lunge vor allem für geringe Lungenvolumina Abweichungen ergeben. Auch verläuft die Resistance

insbesondere bei Lungenerkrankungen nicht linear. Somit ist die Annahme eines singulären Wertes für die Resistance limitiert. Nicht unproblematisch ist außerdem, daß die Bestimmung der Lungenmechanik lediglich an zwei Punkten innerhalb des Respirationszyklus erfolgt.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Compliance und Resistance ist die multiple lineare Regressionsanalyse. Durch die kontinuierliche Messung der Werte für Atemgasdruck und Atemgasströmung sowie Berechnung des Atemvolumens durch die numerische Integration der Atemgasströmung läßt sich unter Nutzung des vereinfachten linearen single-compartment-Modells und der Grundgleichung der Lungenmechanik (Gleichung 17) die Resistance und Compliance bestimmen [47]. Hierbei erfolgt zur Berechnung der Lungenmechanik die Nutzung des gesamten Atemzyklus.

Erwähnt seien auch solche Techniken, die nicht auf der Grundgleichung der Lungenmechanik basieren, aber ebenfalls für die Messung der dynamischen Lungenmechanik einsetzbar sind. Das sind zum Beispiel die Körperplethysmographie (vor allem Bestimmung der Resistance der Atemwege), die forcierte Oszillationstechnik (erlaubt die Untersuchung komplexer Modelle des respiratorischen Systems; die Anwendung ist jedoch aufgrund der komplizierten Ausrüstung und Durchführung limitiert) und die Interruptertechnik (Möglichkeit der Bestimmung der respiratorischen Resistance und ihre Aufteilung in die Atemwegskomponente und die viskoelastischen Eigenschaften) [47].

3. Methodik der Studie

3.1 Patienten

Bedingung zur Aufnahme der untersuchten Patienten in diese Studie war die Durchführung einer Herzoperation mittels Herz-Lungen-Maschine und extrakorporaler Membranoxygenierung sowie ein Lebensalter unter acht Jahren.

Ausgeschlossen wurden alle Kinder mit einer schweren dekompensierten Herzinsuffizienz sowie anderweitigen schweren Erkrankungen, insbesondere solchen mit pulmonaler Beteiligung.

Die Auswahl der Patienten erfolgte konsekutiv.

3.2 Studiendurchführung

3.2.1 Anästhesie und Beatmung

Nach Einleitung der Anästhesie mit Fentanyl 1 bis 10 µg/kg KG und Midazolam 0,15 bis 0,20 mg/kg KG sowie teilweise zusätzlich mit Halothan erfolgte die Muskelrelaxation mit Pancuronium 0,1 mg/kg KG und die endotracheale Intubation. Mittels eines Respirators (Servo 900, Fa. Siemens) erfolgte die volumenkontrollierte Beatmung mit einem inspiratorischen Sauerstoffanteil F_iO_2 von 0,5; Atemzugvolumen von 10 bis 12 ml/kg KG, Atemfrequenz je nach Alter zwischen 20 und 40 Atemzügen pro Minute und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 3 bis 5 cmH₂O. Die Respiratoreinstellungen wurden durch den betreuenden Anästhesisten angepaßt, um einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck p_aO_2 größer 80 mmHg, eine arterielle Sauerstoffsättigung S_aO_2 größer 90 % sowie einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck p_aCO_2 zwischen 30 und 40 mmHg zu gewährleisten.

3.2.2 Herz-Lungen-Maschine und Korrekturoperation

Der Aufbau der Herz-Lungen-Maschine war bei allen Patienten gleich; bei der Studiengruppe wurde jedoch zusätzlich ein Filterkreislauf zur Durchführung der modifizierten Filtration vorbereitet (Abbildung 4, Seite 17). Es wurden Rollerpumpen mit einem nonpulsativen Flow, Membranoxygenatoren sowie arterielle Filter zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen verwendet. Die vorgefilterte Prime-Flüssigkeit der Herz-Lungen-Maschine bestand aus einer kristalloiden Lösung, Humanalbumin, Aprotinin und bis auf drei Ausnahmen aus kompatibeltem Erythrozytenkonzentrat. Die Heparinisierung erfolgte so, daß die aktivierte Gerinnungszeit ACT (activated clotting time) während des kardiopulmonalen Bypasses über 500 Sekunden gehalten wurde [52].

Nach medianer Thorakotomie erfolgte die Freilegung des Herzens und anschließend die Positionierung der Bypass-Kanülen in der Aorta sowie im rechten Vorhof bzw. in den oberen und unteren Venae cava. Nach Abklemmen der Aorta und Erzeugen des Herzstillstandes mit kalter kardioplegischer Lösung (Kirsch-Lösung und Hydroxyethylstärke) wurde der extrakorporale Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und die eigentliche Korrekturoperation durchgeführt. Die genutzte tiefe (18 bis 22 °C) bzw. moderate (24 bis 33 °C) Hypothermie wurde durch Kühlung der Prime-Flüssigkeit bzw. des zirkulierenden Blutvolumens mittels eines Wärmeaustauschers erreicht. Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde die Ventilation der Lungen beendet und deren passive Deflation zugelassen. Eine Sauerstoff-Installation, intermittierende Lungenexpansion oder ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) wurden während dieses Zeitraumes nicht angewendet.

Nach Korrektur des Vitium cordis wurde die Aortenklemme gelöst und während der Reperfusionsphase die Körpertemperatur langsam wieder angehoben. Dabei erfolgte zugleich die konventionelle Filtration. Weiterhin wurden die Lungen gebläht und die Ventilation wieder, wie oben beschrieben, begonnen und angepaßt, bis ein adäquater Gasaustausch mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck p_{aO_2} größer 80 mmHg, einer arteriellen Sauerstoffsättigung S_{aO_2} größer 90 % sowie einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck p_{aCO_2} zwischen 30 und 40 mmHg erreicht waren.

Zur gegebenenfalls erforderlichen Stabilisierung der hämodynamischen Funktion erfolgte zum Entwöhnen vom Bypasskreislauf die Gabe von Epinephrin, beginnend mit 0,01 µg/kgKG/min und ggf. Noradrenalin 0,05 µg/kgKG/min zur Steigerung der kardialen Auswurfleistung bzw. zum Aufbau eines altersentsprechenden adäquaten Blutdruckes. Zur Unterstützung der renalen Perfusion wurde Dopamin 2 bis 5 µg/kgKG/min verabreicht. Bei inadäquater Urinproduktion kleiner 1 ml/kgKG/h erfolgte die Verabreichung von Furosemid 1 mg/kgKG. Eine metabolische Azidose mit einem Basendefizit kleiner -5 wurde entsprechend dem Routinevorgehen mit Natrium-Bicarbonat korrigiert.

Bei der Studiengruppe wurde unmittelbar nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine die bereits beschriebene modifizierte Filtration nach Naik, Knight und Elliot durchgeführt. Hierzu wurde der Bypasskreislauf, entsprechend der in Abbildung 5 (Seite 18) dargestellten Form verändert und in einer circa zehn Minuten andauernden Ultrafiltration mit einem Unterdruck von 125 mmHg als Ziel 40 ml/kgKG Flüssigkeit abfiltriert. Vor Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs erfolgte die Neutralisierung des Heparins mittels Protamin-Sulfat.

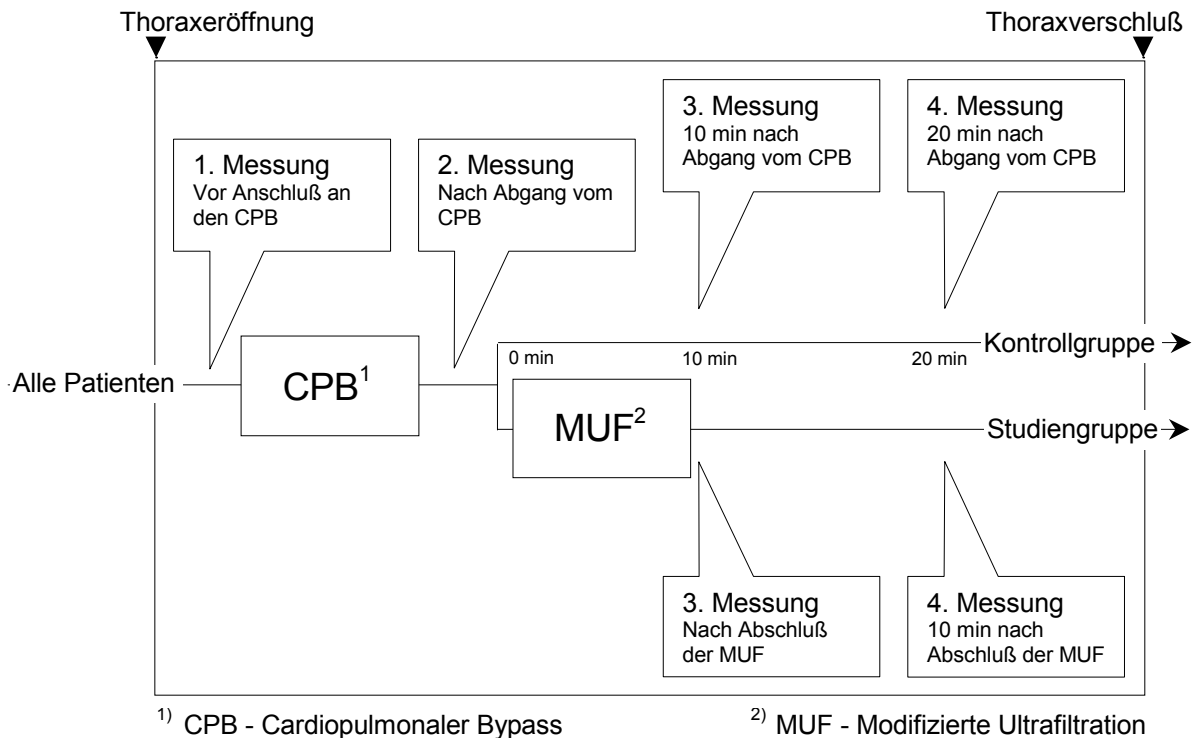
Nach anschließendem Wundverschluß wurden alle Kinder postoperativ in mechanisch ventiliertem Zustand unter Beibehaltung der Anästhesie mit Fentanyl und Midazolam auf die kardiologische Intensiv-Pflege-Station verlegt, wo die weitere Versorgung entsprechend den Routineanweisungen erfolgte.

3.2.3 Meßprotokoll

Zur Bestimmung der Studienparameter wurden bei allen Kindern jeweils vier Messungen am offenen Thorax durchgeführt (Abbildung 11). Die erste Meßreihe fand nach Eröffnung der Thoraxhöhle vor Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine statt. Die zweite Messung erfolgte ebenfalls bei beiden Gruppen unmittelbar nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine. In direkter Folge wurde bei der Studiengruppe die durchschnittlich elf Minuten andauernde modifizierte Filtration durchgeführt; unmittelbar nach deren Beendigung erfolgte eine dritte Messung. Zu einem vergleichbaren Zeitpunkt ca. 10 Minuten nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine wurde auch bei der Kontrollgruppe die dritte Messung vorgenommen. Die vierte Messung erfolgte bei der Studiengruppe und bei der Kontrollgruppe etwa zehn Minuten

nach der dritten Messung, um eine zeitlich bedingte Beeinflussung der Meßgrößen auszuschließen.

Abbildung 11 Zeitpunkte der Messungen



3.2.4 Lungenfunktionsmessung

Bei jeder Messung wurden direkt an der Tubusöffnung die Atemgasströmung mittels eines Doppelhitzdrahtanemometers (Neonatal Volume Monitor NVM-1, BEAR Medical Systems, Riverside, California, USA) und der Atemwegsdruck mit einem speziell entwickelten Drucksensor des Flow-Pressure-Volume Display FPV (FPV Vers. 2.1, British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada) gemessen und mittels eines Analog-Digital-Wandlers (Data Collecting Device des FPV-Display) digitalisiert. Die so gewonnenen Daten wurden über einen Zeitraum von 30 Sekunden in 1/100 Sekundenintervallen kontinuierlich aufgezeichnet und auf einem Personal Computer abgespeichert. Vor jeder Meßreihe wurden der Drucksensor mittels eines Wassermanometers (0 und 30 cmH₂O) und der Flowsensor mittels eines Rotameters (0 und 100 cm³/s) einer Zweipunkt-Kalibrierung unterzogen. Die Signale von Atemgasfluß und Atemwegsdruck wurden im Anschluß an die

intraoperative Messung ausgewertet (Anadat Version 5.1, RHT-InfoDat Inc., Montreal, Quebec, Canada). Dabei erfolgte die Berechnung der Atemvolumina durch die Integration des Atemgasflusses über die Zeit. Unter Anwendung der multiplen linearen Regressionsanalyse auf ein single-compartment-Modell der Lunge (siehe Abschnitt 2.3) können die dynamische Compliance der Lunge und die Resistance der Atemwege unter Vernachlässigung der Inertance mit Hilfe der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$P = R_{RS} \cdot \dot{V} + \frac{1}{C_{RS}} \cdot V \quad \dots \text{Gleichung 18}$$

P – Druck; R_{RS} - Resistance des respiratorischen Systems; \dot{V} – Atemgasfluß; C_{RS} - Compliance des respiratorischen Systems;
V - Atemgasvolumen

Da der gemessene Druck am Ende der Expiration ungleich Null sein kann, weil entweder am Respirator ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) eingestellt ist oder aber bei unvollständiger Expiration ein intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck bestehen bleibt, muß die durch Ausschluß des Inertance-Termes vereinfachte Grundgleichung der Lungenmechanik um eine dem endexpiratorischen alveolären Druck (EEP) entsprechende Konstante erweitert werden [47]:

$$P = R_{RS} \cdot \dot{V} + \frac{1}{C_{RS}} \cdot V + EEP \quad \dots \text{Gleichung 19}$$

P – Druck; R_{RS} - Resistance des respiratorischen Systems; \dot{V} – Atemgasfluß; C_{RS} - Compliance des respiratorischen Systems;
V - Atemgasvolumen; EEP - endexpiratorischer Druck

Durch Verkleinerung des zwischen Beatmungssystem und Endotrachealtubus positionierten Flowsensors sowie des Druckabnehmers konnte bei den Messungen der bestehende Totraum auf 1,5 cm³ verringert werden. Bei einem sich ggf. im Operationsverlauf entwickelnden Tubusleck erfolgte mittels Kompressen die Tamponade des Larynx, so daß Leckgrößen kleiner 5 % des Atemzugvolumens erreicht werden konnten.

3.2.5 Weitere Meßgrößen

In allen Meßserien wurde weiterhin der mittlere arterielle Blutdruck, der zentrale Venendruck, die Herzfrequenz sowie die Urinausscheidung protokolliert. Während der ersten, zweiten und vierten Messung, bei der Studiengruppe zusätzlich auch während der dritten Meßreihe, wurde der Hämoglobingehalt, der Hämatokrit, der pH-Wert, die Sauerstoffsättigung, der Sauerstoff- sowie der Kohlendioxid-Partialdruck des arteriellen Blutes mit Hilfe des Blood-Gas-System 288 (CIBA-Corning Diagnostics Corp., Medfield, Massachusetts, USA) bestimmt.

Mit Hilfe der arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrücke P_aO_2 bzw. P_aCO_2 sowie des inspiratorischen Sauerstoffanteils konnte die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ [mmHg] nach Gleichsetzung des alveolären und arteriellen Kohlendioxid-Partialdrucks als Parameter für den pulmonalen Gasaustausch annähernd ermittelt werden:

$$AaDO_2 = (P_{Luft} - P_{H_2O}) \cdot F_iO_2 - \frac{P_ACO_2}{RQ} - P_aO_2 \quad \dots \text{Gleichung 20}$$

P_{Luft} – Luftdruck; P_{H_2O} – Wasserdampf-Partialdruck; F_iO_2 – inspiratorischer Sauerstoffanteil; P_ACO_2 – alveolärer Kohlendioxid-Partialdruck; P_aO_2 – arterieller Sauerstoff-Partialdruck; RQ – respiratorischer Quotient (V_{CO_2}/V_{O_2})

3.3 Statistische Analyse

Sämtliche Meßdaten werden als Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung [in eckigen Klammern] angegeben. Die Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit p erfolgt nach dem allgemein üblichen Modus (Tabelle 2).

Tabelle 2 Irrtumswahrscheinlichkeit p

| Irrtumswahrscheinlichkeit | Bedeutung | Symbolisierung |
|---------------------------|-------------------|----------------|
| $p > 0,05$ | nicht signifikant | n.s. |
| $p \leq 0,05$ | signifikant | * |
| $p \leq 0,01$ | sehr signifikant | ** |
| $p \leq 0,001$ | hoch signifikant | *** |

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test, die Prüfung auf Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test durchgeführt. Bei Vergleichen mit zwei Stichproben wurde bei nachgewiesener Normalverteilung und Varianzhomogenität der t-Test für abhängige Stichproben genutzt, um die Werte vor und nach Behandlung zu vergleichen, die sich in Folge des Studiendesigns verändert hatten. Der t-Test bei unabhängigen Stichproben wurde für den Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen herangezogen. Untersuchungen mit mehreren Stichproben wurden bei bestehender Normalverteilung und Varianzhomogenität mit der einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt, bei verbundenen Stichproben wurden die Möglichkeiten der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholung genutzt. Der Effekt von unterschiedlichen Einflußgrößen, wie zum Beispiel von Bypass-Dauer und Aortenklammzeit auf die untersuchten Parameter, wurde mittels der Kovarianzanalyse bzw. hinsichtlich einer möglichen Korrelation untersucht. Korrelationsanalysen erfolgten bei intervallskalierten und normalverteilten Variablen mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson.

Die Datenanalyse der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit Hilfe des Programmsystems SPSS für Windows, Version 6.0 (SPSS Inc.).

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 37 Kinder untersucht, bei denen die Korrekturoperation eines angeborenen Herzfehlers mit Eröffnung der Herzbinnenräume vorgenommen wurde. Bei 27 dieser Kinder wurde im Anschluß an die eigentliche Korrekturoperation die nach Naik et al. beschriebene modifizierte Ultrafiltration durchgeführt [21]. Diese Kinder bildeten die Studienpopulation. Bei 10 Kindern erfolgte nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine keine weitere Filtration; diese Patienten ergaben die Kontrollgruppe. Die Operation konnte bei 36 Patienten erfolgreich durchgeführt werden; ein Kind (Patient S-6) ließ sich nach erfolgreicher Operation nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnen und wurde bei Myokardinsuffizienz mit low-cardiac-output an eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) angeschlossen.

17 Kinder (13 Kinder der Studien- bzw. 4 Kinder der Kontrollgruppe) hatten ein zyanotisches, 20 Kinder (14 Kinder der Studien- bzw. 6 Kinder der Kontrollgruppe) ein azyanotisches Vitium. Bei 10 Kindern war bereits eine kardiochirurgische Voroperation, insbesondere pulmonalarterielltes Banding und aorto-pulmonale Shuntanlage, erfolgt. In Tabelle 3 werden beide Gruppen vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 3 Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe

| | | Kontrollgruppe | Studiengruppe | P |
|------------|--------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Anzahl | | 10 | 27 | |
| Alter | Monate | 33,4 (2,17 – 92,53) | 21,2 (0,13 – 90,17) | n.s. (0,225) |
| Gewicht | kg | 11.9 [± 5,4] (3,9 – 21,3) | 8,5 [± 5,8] (3,1 – 21,0) | n.s. (0,112) |
| Geschlecht | M | 4 | 15 | n.s. |
| | F | 6 | 12 | (0,425) |

M - männlich; F - weiblich; Mittelwert; [Standardabweichung]; (Minimum - Maximum); n.s. - nicht signifikant

Im Vergleich der Kontroll- mit der Studiengruppe ergeben sich im t-Test zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Gewicht und Geschlecht.

Eine Übersicht über die anthropomorphologischen Daten der Patienten gibt Tabelle 4. Die Diagnosen der zugrunde liegenden Herzfehlbildungen sowie die durchgeführten Operationen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt, und Tabelle 6 gibt über die Parameter des kardiopulmonalen Bypasses Auskunft.

Die vor Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine (erste Messung) erhobenen Ausgangswerte beider Gruppen wurden verglichen (Tabelle 7). Dabei ergaben sich außer für den mittleren arteriellen Blutdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 4 Anthropomorphologische Daten

| | Patient | Geschlecht | Alter (Monate) | Gewicht (kg) | Größe (cm) |
|----------------|---------|------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Kontrollgruppe | K-1 | F | 11,7 | 6,0 | 63 |
| | K-2 | M | 37,2 | 14,0 | 100 |
| | K-3 | M | 42,5 | 16,4 | 104 |
| | K-4 | F | 23,8 | 9,7 | 83 |
| | K-5 | F | 92,5 | 21,3 | 129 |
| | K-6 | F | 51,0 | 16,2 | 103 |
| | K-7 | M | 26,1 | 9,8 | 95 |
| | K-8 | F | 2,2 | 3,9 | 55 |
| | K-9 | M | 14,0 | 7,9 | 72 |
| | K-10 | F | 33,1 | 14,0 | 92 |

Fortsetzung Tabelle 4 auf folgender Seite

Tabelle 4 Anthropomorphologische Daten (Fortsetzung)

| | Patient | Geschlecht | Alter (Monate) | Gewicht (kg) | Größe (cm) |
|---------------|---------|------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Studiengruppe | S-1 | M | 7,5 | 5,3 | 65 |
| | S-2 | M | 76,2 | 17,2 | 110 |
| | S-3 | F | 2,9 | 3,9 | 58 |
| | S-4 | M | 68,7 | 19,1 | 115 |
| | S-5 | M | 0,1 | 3,1 | 50 |
| | S-6 | M | 0,3 | 3,2 | 52 |
| | S-7 | F | 11,1 | 8,1 | 77 |
| | S-8 | F | 17,3 | 10,1 | 81 |
| | S-9 | M | 1,6 | 3,3 | 54 |
| | S-10 | F | 14,7 | 6,8 | 65 |
| | S-11 | F | 14,9 | 6,8 | 65 |
| | S-12 | M | 0,2 | 4,0 | 53 |
| | S-13 | M | 7,9 | 8,5 | 69 |
| | S-14 | M | 68,8 | 17,4 | 108 |
| | S-15 | M | 47,4 | 14,5 | 105 |
| | S-16 | F | 3,8 | 4,1 | 56 |
| | S-17 | M | 0,4 | 3,1 | 55 |
| | S-18 | F | 50,0 | 12,5 | 99 |
| | S-19 | F | 3,1 | 3,4 | 50 |
| | S-20 | F | 2,6 | 3,3 | 51 |
| | S-21 | M | 0,4 | 3,4 | 47 |
| | S-22 | F | 10,0 | 7,0 | 67 |
| | S-23 | M | 12,0 | 9,2 | 77 |
| | S-24 | F | 0,1 | 3,2 | 53 |
| | S-25 | M | 90,2 | 21,0 | 126 |
| | S-26 | M | 15,1 | 9,2 | 77 |
| | S-27 | F | 46,1 | 19,0 | 108 |

M - männlich; F - weiblich

Tabelle 5 Diagnosen und durchgeführte Operationen

| | Pat. | Diagnose | Operation |
|----------------|------|-------------------------------------|--|
| Kontrollgruppe | K-1 | VSD, ASD, subvalv. Pulmonal-Stenose | VSD-Patchverschluß, ASD-Direktverschluß, Infundibulektomie |
| | K-2 | ASD, PAPVD | ASD-Patchverschluß, PV-Umleitung in LA |
| | K-3 | ASD | ASD-Patchverschluß |

Fortsetzung Tabelle 5 auf folgender Seite

Tabelle 5

Diagnosen und durchgeführte Operationen (Fortsetzung)

| | Pat. | Diagnose | Operation |
|----------------|------|--|--|
| Kontrollgruppe | K-4 | Fallot'sche Pentalogie | PK-Valvulotomie, Infundibulektomie, RVOT-Patcherweiterung, VSD-Patchverschluß, ASD-Direktverschluß |
| | K-5 | ASD | ASD-Direktverschluß |
| | K-6 | ASD | ASD-Direktverschluß |
| | K-7 | DORV, VSD, Pulmonal-Stenose, Z.n. BT-Shunt-Anlage | PA-Homograft, VSD-Patchverschluß, BT-Shunt-Ligatur |
| | K-8 | ASD, VSD, persistierende SVC li. Mit Mündung in LA | ASD-Direktverschluß, VSD-Direktverschluß, Ligatur der SVC li. |
| | K-9 | ASD | ASD-Direktverschluß |
| | K-10 | Z.n. zweimaligem VSD-Patchverschluß, jetzt Rest-VSD u. subvalv. Pulmonal-/Aorten-Stenose | VSD-Patch-Austausch, Infundibulektomie, RVOT-Patcherweiterung, LVOT-Debridement |
| Studiengruppe | S-1 | VSD | VSD-Patchverschluß |
| | S-2 | subvalv. Aorten-Stenose | Exzision subvalv. fibrösen Gewebes Exzision subvalv. Muskulatur |
| | S-3 | VSD, ASD, PA-Stenose links, Z.n. intervent. Eröffnung einer membranösen Pulmonal-Atresie | Infundibulektomie, Valvulotomie, transanuläre Patcherweiterung, PA-Patcherweiterung, ASD-Direktverschluß, VSD-Patchverschluß |
| | S-4 | Ivemark-Syndrom, Situs inversus totalis, Dextrokardie, Single atrium, Single ventricle, rudimentärer RVOT zur PA, Pulmonal-Stenose, d-TGA, Z.n. Glenn-Anastomose | Modifizierte Fontan-OP, Ringplastik der Mitralklappe |
| | S-5 | d-TGA, PDA. ASD bei Z.n. BAS | Arterielle Switch-OP, PDA-Ligatur, ASD-Direktverschluß |
| | S-6 | ASD bei Z.n. BAS, Mitral-Atresie, hypoplastischer LV, VSD, präduktale ISTA mit hypoplastischem Aortenbogen, PDA | Aortenrekonstruktion, PDA-Ligatur, Damus-Stansyl-Kaye-OP, AP-Shunt-Anlage (zentral) |
| | S-7 | DORV, VSD, ASD, subvalv./valv. Pulmonal-Stenose, PAPVD, persistierende SVC li. mit Mündung in den Koronarvenensinus | DORV-Korrektur mit extrakardialem Conduit, pulmonaler Homograft in PA-Position |
| | S-8 | ASD | ASD-Direktverschluß |

Fortsetzung Tabelle 5 auf folgender Seite

Tabelle 5 Diagnosen und durchgeführte Operationen (Fortsetzung)

| | Pat. | Diagnose | Operation |
|---------------|------|---|---|
| Studiengruppe | S-9 | ASD, PFO, VSD, dysplastische Mitralklappe, Z.n. ISTA-Korrektur, Z.n. PDA-Ligatur | PFO-Direktverschluß, VSD-Patchverschluß |
| | S-10 | Fallot'sche Tetralogie | Homograft in PA-Position, Infundibulektomie und Patch-erweiterung, VSD-Patchverschluß |
| | S-11 | Rest-VSD bei Z.n. Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie | VSD-Patchverschluß |
| | S-12 | d-TGA, PDA, ASD bei Z.n. BAS | Arterielle Switch-OP, PDA-Ligatur, ASD-Direktverschluß |
| | S-13 | Fallot'sche Tetralogie, PA-Stamm-Stenose, PA-Stenose rechts | Korrektur (pulmonaler Homograft in PA-Position, VSD-Patch-Verschluß, PA-Bifurkations-/ rechte PA-Erweiterungsplastik) |
| | S-14 | ASD | ASD-Direktverschluß |
| | S-15 | Trikuspidal-Atresie, ASD, VSD, rudimentärer RV, Z.n. AP-Shunt-Anlage | Modifizierte Fontan-OP, AP-Shunt-Ligatur |
| | S-16 | zwei VSD, ASD | VSD-Direkt- bzw. Patchverschluß, ASD-Direktverschluß |
| | S-17 | Taussig-Bing-Syndrom (DORV, VSD, ASD, d-TGA, PDA) | Arterielle Switch-OP, VSD-Patchverschluß, ASD-Direktverschluß, PDA-Ligatur |
| | S-18 | Ivemark-Syndrom, Situs inversus, Dextrokardie, Pulmonal-Atresie, DORV, kompletter AV-Kanal, Z.n. BT-Shunt-Analge li. + re., Z.n. Hemifontan-OP mit BT-Shunt-Verschluß li., Stenose des BT-Shunt re. | Fontan-OP, PA-Patcherweiterung |
| | S-19 | Trisomie 21, VSD, ASD, PDA, persistierende SVC li. mit Verbindung zur V.anonyma und RA, pulmonale Hypertension | VSD-Patchverschluß, PDA-Ligatur |
| | S-20 | Mitral-Stenose, ASD, PDA | Kommissurotomie der Mitralklappe und Papillarmuskelplastik, PDA-Ligatur |
| | S-21 | d-TGA, VSD, PDA, ASD bei Z.n. BAS | Arterielle Switch-OP, VSD-Patchverschluß, ASD-Direktverschluß, PDA-Verschluß |

Fortsetzung Tabelle 5 auf folgender Seite

Tabelle 5 Diagnosen und durchgeführte Operationen (Fortsetzung)

| | Pat. | Diagnose | Operation |
|---------------|------|---|--|
| Studiengruppe | S-22 | VSD, ASD, persistierende SVC li. mit Mündung in LA und Koronarsinus | VSD-Patchverschluß |
| | S-23 | Fallot'sche Tetralogie, PA-Stamm-Stenose | VSD-Patchverschluß, Infundibulektomie, RVOT-Patcherweiterung, PA-Stamm-Erweiterungsplastik |
| | S-24 | TAPVD, ASD | PV-Anastomosierung mit dem LA, ASD-Direktverschluß |
| | S-25 | Trikuspidal-Atresie, Pulmonal-Stenose, rudimentärer RV, VSD, ASD, MAPCA's aus der Aorta zur re. Lunge, Z.n. BT-Shunt-Anlage | Fontan-OP |
| | S-26 | VSD, Z.n. Korrektur eines präduktalen ISTA mittels subclavian flap, Z.n. PDA-Ligatur, Z.n. PA-Banding | VSD-Patchverschluß, PA-Debanding/-Erweiterungsplastik |
| | S-27 | ASD | ASD-Direktverschluß |

AP - arterio-pulmonal, ASD - Vorhofseptumdefekt, AV-Kanal - atrioventrikulärer Kanal, BAS - Ballonatrioseptostomie nach Rashkind, DORV - double outlet right ventricle, ISTA - Aortenisthmusstenose, LA - linker Vorhof, LV - linker Ventrikel, LVOT- linksventrikuläre Ausflußbahn, MAPCA - größere arteriopulmonale Kollateralen, OP - Operation, PA - Pulmonalarterie, PAPVD - partielle Lungenvenenfehlmündung, PDA - persistierender Ductus arteriosus botalli, PFO - offenes Voramen ovale, PK - Pulmonalklappe, PV - Pulmonalvene, RA - rechter Vorhof, RVOT - rechtsventrikuläre Ausflußbahn, SVC - Vena cava superior, TAPVD - komplette Lungenvenenfehlmündung, TGA - Transposition der großen Arterien, VSD - Ventrikelseptumdefekt.

Tabelle 6 Parameter der Herz-Lungen-Maschine

| | Patient | Bypasszeiten | | | Temperatur [°C] |
|----------------|---------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | | Insgesamt [min] | Klemmzeit [min] | Reperfusion [min] | |
| Kontrollgruppe | K-1 | 70 | 40 | 30 | 31,3 |
| | K-2 | 44 | 34 | 6 | 31,8 |
| | K-3 | 36 | 17 | 15 | 34,6 |
| | K-4 | 109 | 73 | 34 | 29,5 |
| | K-5 | 12 | 6 | 4 | 35,8 |
| | K-6 | 20 | 9 | 7 | 35,5 |
| | K-7 | 149 | 109 | 26 | 27,4 |
| | K-8 | 41 | 21 | 12 | 29,8 |
| | K-9 | 23 | 8 | 6 | 35,8 |
| | K-10 | 129 | 92 | 33 | 27,7 |

Fortsetzung Tabelle 6 auf folgender Seite

Tabelle 6 Parameter der Herz-Lungen-Maschine (Fortsetzung)

| | Patient | Bypasszeiten | | | Temperatur [°C] |
|---------------|---------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | | Insgesamt [min] | Klemmzeit [min] | Reperfusion [min] | |
| Studiengruppe | S-1 | 47 | 24 | 17 | 35,3 |
| | S-2 | 59 | 20 | 33 | 30,2 |
| | S-3 | 98 | 55 | 38 | 24,0 |
| | S-4 | 115 | 70 | 39 | 28,0 |
| | S-5 | 139 | 67 | 56 | 26,0 |
| | S-6 | 101 | 38 | 60 | 20,6 |
| | S-7 | 176 | 54 | 106 | 27,1 |
| | S-8 | 26 | 10 | 10 | 36,4 |
| | S-9 | 51 | 24 | 23 | 36,1 |
| | S-10 | 96 | 54 | 36 | 24,5 |
| | S-11 | 88 | 18 | 70 | 33,7 |
| | S-12 | 164 | 94 | 57 | 23,3 |
| | S-13 | 145 | 57 | 76 | 25,9 |
| | S-14 | 19 | 5 | 10 | 36,0 |
| | S-15 | 95 | 19 | 33 | 31,3 |
| | S-16 | 85 | 56 | 25 | 30,0 |
| | S-17 | 185 | 125 | 49 | 20,0 |
| | S-18 | 155 | 59 | 61 | 21,7 |
| | S-19 | 73 | 36 | 29 | 30,6 |
| | S-20 | 73 | 28 | 36 | 30,5 |
| | S-21 | 183 | 110 | 57 | 20,0 |
| | S-22 | 46 | 29 | 12 | 36,6 |
| | S-23 | 112 | 51 | 50 | k.A. |
| | S-24 | 146 | 27 | 106 | 18,0 |
| | S-25 | 134 | 26 | 66 | 31,8 |
| | S-26 | 58 | 36 | 16 | 29,8 |
| | S-27 | 22 | 11 | 8 | 36,7 |

Tabelle 7

Ausgangsparameter von Studien- und Kontrollgruppe

| | | Kontrollgruppe n=10 | Studiengruppe n=27 | p |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| <u>Hämodynamik</u> | | | | |
| Herzfrequenz | l/min | 116,8 [± 12,9] | 128,6 [± 21,0] | n.s. (0,108) |
| MAD | mmHg | 74,1 [± 15,0] | 56,6 [± 14,2] | ★★ (0,005) |
| ZVD | mmHg | 7,1 [± 5,3] | 5,9 [± 3,3] | n.s. (0,526) |
| <u>Beatmungsparameter</u> | | | | |
| PIP | cmH ₂ O | 17,9 [± 5,3] | 19,2 [± 4,9] | n.s. (0,514) |
| EEP | cmH ₂ O | 2,3 [± 2,1] | 3,8 [± 6,7] | n.s. (0,315) |
| Atemzugvolumen | ml/kg KG | 12,7 [± 2,6] | 11,3 [± 2,3] | n.s. (0,153) |
| Atemfrequenz | l/min | 19,2 [± 7,8] | 24,6 [± 8,4] | n.s. (0,097) |
| F _i O ₂ | | 0,47 [± 0,07] | 0,48 [± 0,15] | n.s. (0,780) |
| <u>Blutgasanalyse</u> | | | | |
| Hämoglobin | g/dl | 11,2 [± 1,5] | 11,9 [± 2,2] | n.s. (0,272) |
| Hämatokrit | % | 32,8 [± 4,2] | 34,9 [± 6,5] | n.s. (0,253) |
| S _a O ₂ | % | 96,1 [± 5,7] | 92,9 [± 6, 6] | n.s. (0,154) |
| AaDO ₂ | mmHg | 108,9 [± 128,6] | 179,1 [± 102,6] | n.s. (0,101) |
| pH | [log] | 7,42 [± 0,04] | 7,40 [± 0,06] | n.s. (0,295) |
| <u>Lungenmechanik</u> | | | | |
| Compliance | ml/cmH ₂ O/kg KG | 1,158 [± 0,372] | 0,978 [± 0,379] | n.s. (0,211) |
| Resistance | cmH ₂ O/l/s | 37,5 [± 32] | 59 [± 34] | n.s. (0,104) |

[Standardabweichung]; (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s.- nicht signifikant; ★★ - sehr signifikant

MAD - mittlerer arterieller Druck; ZVD - zentralvenöser Druck; PIP - positiver inspiratorischer Druck; EEP – endexpiratorischer Druck; F_iO₂ - inspiratorischer Sauerstoffanteil; S_aO₂ - arterielle Sauerstoffsättigung; AaDO₂ - alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz

4.2 Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine

Nachfolgend werden die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypasses der Herz-Lungen-Maschine dargestellt.

Wenn man beide Patientengruppen hinsichtlich der notwendigen Einsatzdauer der Herz-Lungen-Maschine vergleicht (Tabelle 8), so ergeben sich bei der Studiengruppe zwar längere Bypasszeiten als bei der Kontrollgruppe, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Das Volumen der Prime-Flüssigkeit ist in beiden Gruppen vergleichbar. Auch hinsichtlich der genutzten Hypothermie ist der Unterschied bei beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 8 Bypasszeiten und Hypothermie

| | | Kontrollgruppe n=10 | Studiengruppe n=27 | p |
|-----------------------|----------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Bypassdauer gesamt | Minuten | 63,3 [± 48,9] {12 – 149 } | 99,7 [± 50,3] {19 – 185} | n.s. (0,063) |
| Aortenklemmzeit | Minuten | 40,9 [± 37,4] {6 – 109} | 44,6 [± 29,9] {5 – 125} | n.s. (0,785) |
| Prime-Volumen | ml/kg KG | 142,2 [± 120,4] {4 – 34} | 128,0 [± 50,0] {8-106} | n.s. (0,658) |
| Hypothermie (minimal) | °C | 31,9 [±3,3] {27,4 – 35,8} | 28,3 [± 5,8] {18,0 – 36,7} | n.s. (0,075) |

[Standardabweichung]; {Spannweite}; (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s. - nicht signifikant

Bei der Studiengruppe wurde während der Reperfusionsphase signifikant mehr als bei der Kontrollpopulation konventionell filtriert (Tabelle 9). Die Urinausscheidung während des kardiopulmonalen Bypasses wies in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 9 Konventionelle Filtrationsmenge und Urinproduktion während des kardiopulmonalen Bypasses

| | | Kontrollgruppe n=10 | Studiengruppe n=27 | p |
|---------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
| Konventionelle Filtration | ml/kg KG | 7,0 [± 12,9] {0 – 35} | 39,9 [± 37,2] {0 – 156} | *** (<0,001) |
| Urinausscheidung | ml/kg KG | 6,7 [± 10,6] {0 – 30,7} | 6,4 [± 7,5] {0 – 27,6} | n.s. (0,945) |

[Standardabweichung], {Spannweite}, (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s. - nicht signifikant; *** - höchst signifikant

Tabelle 10

Parameter vor (Messung 1) und nach (Messung 2) Herz-Lungen-Maschine

| | | Kontrollgruppe n=10 | | p | Studiengruppe n=27 | | p |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| | | Messung 1 | Messung 2 | | Messung 1 | Messung 2 | |
| <u>Hämodynamik</u> | | | | | | | |
| Herzfrequenz | l/min | 116,8 [± 12,9] | 138,5 [± 19,8] | ★★ (0,006) | 128,6 [± 21,0] | 134,9 [± 15,8] | n.s. (0,111) |
| MAD | mmHg | 74,1 [± 14,3] | 57,0 [± 12,7] | ★★ (0,003) | 56,6 [± 15,0] | 46,7 [± 12,1] | ★★ (0,001) |
| ZVD | mmHg | 7,1 [± 5,3] | 10,6 [± 2,4] | ★ (0,045) | 5,9 [± 3,3] | 11,2 [± 3,9] | ★★★ ($< 0,001$) |
| <u>Beatmungsparameter</u> | | | | | | | |
| PIP | cmH ₂ O | 17,9 [± 5,3] | 18,6 [± 5,3] | n.s. (0,520) | 19,2 [± 4,9] | 20,3 [± 3,1] | n.s. (0,250) |
| EEP | cmH ₂ O | 2,3 [± 2,1] | 2,5 [± 2,1] | n.s. (0,462) | 3,8 [± 6,7] | 2,9 [± 3,2] | n.s. (0,478) |
| Atemzugvolumen | ml/kg KG | 12,7 [± 2,6] | 12,4 [± 3,3] | n.s. (0,679) | 11,3 [± 2,3] | 10,8 [± 2,1] | n.s. (0,407) |
| Atemfrequenz | l/min | 19,2 [± 7,8] | 19,8 [± 7,8] | n.s. (0,305) | 24,6 [± 8,4] | 24,6 [± 6,6] | n.s. (0,817) |
| F _i O ₂ | | 0,47 [± 0,07] | 0,79 [± 0,22] | ★★ (0,002) | 0,48 [± 0,15] | 0,89 [± 0,20] | ★★★ ($< 0,001$) |
| <u>Blutgasanalyse</u> | | | | | | | |
| Hämoglobin | g/dl | 11,2 [± 1,5] | 8,8 [± 1,0] | ★★★ ($< 0,001$) | 11,9 [± 2,2] | 8,8 [± 1,3] | ★★★ ($< 0,001$) |
| Hämatokrit | % | 32,8 [± 4,3] | 26,0 [± 3,0] | ★★★ ($< 0,001$) | 34,9 [± 6,5] | 26,0 [± 3,8] | ★★★ ($< 0,001$) |
| S _a O ₂ | % | 97,9 [± 3,7] | 98,2 [± 4,8] | n.s. (0,857) | 92,9 [± 6,7] | 96,1 [± 8,4] | n.s. (0,132) |
| AaDO ₂ | mmHg | 108,9 [± 102,6] | 162,8 [± 121,9] | n.s. (0,247) | 179,1 [± 128,6] | 387,1 [± 179,1] | ★★★ ($< 0,001$) |
| pH | [log] | 7,42 [± 0,04] | 7,42 [± 0,04] | n.s. (0,962) | 7,40 [± 0,06] | 7,41 [± 0,07] | n.s. (0,433) |
| <u>Lungenmechanik</u> | | | | | | | |
| Compliance | ml/cmH ₂ O/kg KG | 1,158 [± 0,372] | 1,008 [± 0,230] | ★ (0,027) | 0,978 [± 0,379] | 0,791 [± 0,227] | ★★ (0,008) |
| Resistance | cmH ₂ O/l/s | 37,5 [± 34] | 34,7 [± 23] | n.s. (0,487) | 59,0 [± 34] | 63,3 [± 36] | n.s. (0,285) |

[Standardabweichung]; (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s. - nicht signifikant; ★ - signifikant; ★★ - sehr signifikant; ★★★ - hoch signifikant;

MAD - mittlerer arterieller Druck; ZVD - zentralvenöser Druck; PIP - positiver inspiratorischer Druck; EEP - endexpiratorischer Druck; F_iO₂ - inspiratorischer Sauerstoffanteil; S_aO₂ - arterielle Sauerstoffsättigung; AaDO₂ - alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz

Vergleicht man beide Gruppen in dem Zeitraum vor Beginn bis zum Abgang von der Herz-Lungen-Maschine so ist auffällig, daß sich Studien- und Kontrollgruppe ähnlich verhalten. Auf die untersuchten Parameter soll im Folgenden näher eingegangen werden (Tabelle 10).

4.2.1 Hämodynamische Parameter

Nach kardiopulmonalem Bypass und konventioneller Filtration kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz, die jedoch nur bei der Kontrollgruppe das Signifikanzniveau erreicht (Tabelle 10). Untersuchungen zu möglichen Ursachen für diesen Unterschied ließen in der Kovarianzanalyse keine statistisch signifikanten Einflüsse der konventionellen Filtrationsmenge ($p=0,448$) bzw. der gesamten Bypassdauer ($p=0,114$) erkennen. Jedoch hatte das Patientenalter einen hoch signifikanten ($p<0,001$) Einfluß auf die Änderung der Herzfrequenz. Die in beiden Gruppen verabreichten Medikamente unterschieden sich dabei nicht. In beiden Patientengruppen kam es weiterhin zu einem signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruck, bei dem Studienkollektiv um 9,9 mmHg (-17,5%) bzw. bei der Kontrollgruppe um 17,1 mmHg (-23,1%). Der zentralvenöse Blutdruck stieg in der Studiengruppe um signifikante 5,3 mmHg (+89,8%) und in der Kontrollgruppe um ebenfalls signifikante 3,5 mmHg (+49,3%) an.

4.2.2 Beatmung und Lungenfunktion

An den Parametern zur Beatmung der Patienten wurden im Zeitraum zwischen Anschluß und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine außer der Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoff-

Fraktion zur Sicherung einer ausreichenden Oxygenierung keine signifikanten Veränderungen vorgenommen (Tabelle 10). Bei dem signifikanten Anstieg der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz konnte lediglich bei der Studiengruppe in der Kovarianzanalyse ein signifikanter Einfluß des inspiratorischen Sauerstoffanteils sowohl vor Anschluß ($p=0,026$) an die Herz-Lungen-Maschine als auch nach Abgang ($p=0,018$) von der Herz-Lungen-Maschine beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen der konventionellen Filtrationsmenge ($p=0,582$), der gesamten Bypassdauer ($p=0,396$), der Aortenklemmdauer ($p=0,715$) und der

Abnahme der pulmonalen Compliance ($p=0,619$) ließ sich nicht aufzeigen. Aufgrund eines deutlichen Abfalls der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz bei den Patienten K-4 und K-7 verfehlt die Kontrollgruppe das Signifikanzniveau. Die Vernachlässigung dieser zwei Patientendaten ergibt einen signifikanten Anstieg der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz von 74,7 auf 174,5 mmHg ($p=0,037$).

Nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine ergibt sich eine Abnahme der dynamischen Compliance (Tabelle 10) für die Studiengruppe um 0,187 ml/cmH₂O/kg KG (19,1%) und für die Kontrollgruppe um 0,150 ml/cmH₂O/kg KG (13,0%). Es bestehen keine statistischen Korrelationen zwischen der Änderung der Compliance einerseits und der gesamten Bypassdauer (in der Studiengruppe $p=0,763$ bzw. in der Kontrollgruppe 0,762), der Aortenklemmzeit ($p=0,592$ bzw. 0,768), der Hypothermie ($p=0,268$ bzw. 0,201), der Menge der konventionell filtrierte Flüssigkeit ($p=0,160$ bzw. 0,146) und des Prime-Volumens der Herz-Lungen-Maschine ($p=0,229$ bzw. 0,918).

Die Veränderung der Resistance der Atemwege ist unter dem Einfluß der Herz-Lungen-Maschine statistisch nicht signifikant (Tabelle 10).

4.2.3 Rheologische Parameter

Im Vergleich zu den Ausgangswerten war nach Bypassende bei allen Patienten in der Studien- und der Kontrollgruppe ein höchst signifikanter Abfall des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrit-Wertes erfolgt (Tabelle 10). In der Studiengruppe kam es zu einer Absenkung des Hämoglobingehaltes um 3,1 g/dl bzw. des Hämatokrits um 8,9 %; das entspricht jeweils einer Minderung um 25,5 % gegenüber dem Ausgangswert. In der Kontrollgruppe beträgt der Abfall des Hämoglobins 2,4 g/dl bzw. des Hämatokrits 6,8 %; bezogen auf die Ausgangswerte entspricht das einer Reduktion um 20,7 %. In beiden Gruppen ist der beobachtete Hämoglobinabfall weder mit dem Prime-Volumen der Herz-Lungen-Maschine ($p=0,586$ bei der Studien- bzw. 0,986 bei der Kontrollgruppe) noch mit der durchgeführten Hypothermie ($p=0,666$ bzw. 0,735), Bypassdauer ($p=0,085$ bzw. 0,583), Aortenklemmzeit ($p=0,719$ bzw. 0,547) oder der Menge des konventionellen Filtrats ($p=0,716$ bzw. 0,331) korrelierbar.

4.3 Der Effekt der modifizierten Ultrafiltration bei der Studiengruppe

Während der unmittelbar nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine begonnenen modifizierten Filtration wurde jedem Patienten der Studiengruppe durchschnittlich 43,4 [\pm 24,4] ml/kg KG Flüssigkeit entzogen.

Die dabei gemessenen Werte sind für die Kontrollgruppe in der nachstehenden Tabelle 11 und für die Studiengruppe in der anschließenden Tabelle 12 zusammengefaßt.

4.3.1 Hämodynamische Parameter

Die nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine angewendeten Medikamente unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Bei den hämodynamischen Parametern konnten nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine im Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes signifikante Unterschiede lediglich bei der Studiengruppe nach erfolgter modifizierter Filtration festgestellt werden (Tabelle 12). Es ließ sich während des Filtrationszeitraumes ein hoch signifikanter Blutdruckanstieg von 46,7 auf 56,4 um 9,7 mmHg (+20,8 %) bzw. auf 55,4 um 8,7 mmHg (+18,6 %) ca. 10 Minuten nach Filtrationsende beobachten. Hierbei besteht eine signifikante Korrelation zwischen der mittels modifizierter Ultrafiltration filtrierte Flüssigkeitsmenge und dem Blutdruckanstieg ($p=0,021$).

Der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes der Kontrollpopulation nach ca. 10 Minuten von 57,0 auf 61,8 um 4,8 mmHg (+8,4 %), bzw. nach ca. 20 Minuten auf 63,9 um insgesamt 6,9 mmHg (+12,1 %), erwies sich als statistisch nicht signifikant (Tabelle 11).

Eine signifikante Korrelation des Blutdruckanstiegs mit der gesamten Bypassdauer (in der Kontrollgruppe $p=0,444$ bzw. in der Studiengruppe 0,257), der Aortenklemmzeit ($p=0,397$ bzw. 0,844), der Hypothermie ($p=0,323$ bzw. 0,108), der Menge der konventionell filtrierte Flüssigkeit ($p=0,925$ bzw. 0,739) und dem Prime-Volumen der Herz-Lungen-Maschine ($p=0,717$ bzw. 0,208) besteht nicht.

Tabelle 11 Kontrollgruppe: Parameter nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine
(Messung 2: unmittelbar nach Abgang; Messung 3: nach ca. 10 Minuten;
Messung 4: nach ca. 20 Minuten)

| Kontrollgruppe n=10 | | Messung 2 | | Messung 3 | | Messung 4 | | p |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|------------|
| | | ◀ p ▶ | | ◀ p ▶ | | | | (Meßreihe) |
| <u>Hämodynamik</u> | | | | | | | | |
| Herzfrequenz | l/min | 138,5 [± 19,8] | n.s. (0,548) | 140,9 [± 16,7] | n.s. (0,613) | 139,4 [± 21,7] | n.s. (0,847) | |
| MAD | mmHg | 57,0 [± 12,8] | n.s. (0,100) | 61,8 [± 15,3] | n.s. (0,606) | 63,9 [± 15,7] | n.s. (0,205) | |
| ZVD | mmHg | 10,6 [± 2,4] | n.s. (0,287) | 9,7 [± 2,3] | n.s. (0,134) | 10,6 [± 2,9] | n.s. ($< 0,428$) | |
| <u>Beatmungsparameter</u> | | | | | | | | |
| PIP | cmH ₂ O | 18,6 [± 5,3] | n.s. (0,407) | 19,1 [± 5,7] | n.s. (0,827) | 18,9 [± 6,1] | n.s. (0,825) | |
| EEP | cmH ₂ O | 2,5 [± 2,1] | n.s. (0,418) | 2,8 [± 2,0] | n.s. (0,685) | 2,7 [± 1,8] | n.s. (0,783) | |
| Atemzugvolumen | ml/kg KG | 12,4 [± 3,3] | n.s. (0,336) | 12,0 [± 2,8] | n.s. (0,362) | 12,9 [± 3,6] | n.s. (0,555) | |
| Atemfrequenz | 1/min | 19,8 [± 7,8] | n.s. (0,423) | 19,8 [± 7,8] | n.s. (0,264) | 19,8 [± 8,4] | n.s. (0,168) | |
| F _i O ₂ | | 0,79 [± 0,22] | n.s. (0,110) | 0,63 [± 0,27] | n.s. (0,343) | 0,62 [± 0,26] | n.s. ($< 0,057$) | |
| <u>Blutgasanalyse</u> | | | | | | | | |
| Hämoglobin | g/dl | 8,8 [± 1,0] | | | | 9,4 [± 1,,3] | n.s. ($< 0,187$) | |
| Hämatokrit | % | 26,0 [± 3,0] | | | | 27,7 [± 3,8] | n.s. ($< 0,189$) | |
| S _a O ₂ | % | 98,2 [± 4,8] | | | | 98,2 [± 4,2] | n.s. (0,845) | |
| AaDO ₂ | mmHg | 162,8 [± 121,9] | | | | 150,8 [± 185,5] | n.s. ($< 0,757$) | |
| pH | [log] | 7,42 [± 0,04] | | | | 7,41 [± 0,05] | n.s. (0,318) | |
| <u>Lungenmechanik</u> | | | | | | | | |
| Compliance | ml/cmH ₂ O/kg KG | 1,008 [± 0,238] | n.s. (0,345) | 1,064 [± 0,338] | n.s. (0,494) | 1,026 [± 0,216] | n.s. (0,536) | |
| Resistance | cmH ₂ O/l/s | 34,7 [± 23] | n.s. (0,076) | 39,7 [± 28] | n.s. (0,434) | 37,0 [± 19] | n.s. (0,200) | |

[Standardabweichung]; (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s. - nicht signifikant;

MAD - mittlerer arterieller Druck; ZVD - zentralvenöser Druck; PIP - positiver inspiratorischer Druck; EEP - endexpiratorischer Druck; F_iO₂ - inspiratorischer Sauerstoffanteil; S_aO₂ - arterielle Sauerstoffsättigung; AaDO₂ - alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz

Tabelle 12 Studiengruppe: Parameter nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (Messung 2: unmittelbar nach Abgang vor Beginn der modifizierten Ultrafiltration; Messung 3: unmittelbar nach Ultrafiltration; Messung 4: ca. 10 Minuten nach Filtrationsende)

| Studiengruppe n=27 | | Messung 2 | | Messung 3 | | Messung 4 | | p |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------|----------------------|------------|
| | | | ◀ p ▶ | | ◀ p ▶ | | | (Meßreihe) |
| <u>Hämodynamik</u> | | | | | | | | |
| Herzfrequenz | l/min | 134,9 [± 15,8] | n.s. (0,435) | 137,5 [± 18,0] | n.s. (0,651) | 137,2 [± 18,8] | n.s. (0,729) | |
| MAD | mmHg | 46,7 [± 12,1] | *** (0,001) | 56,4 [± 15,5] | n.s. (0,397) | 55,4 [± 15,5] | *** ($< 0,001$) | |
| ZVD | mmHg | 11,2 [± 3,9] | n.s. (0,077) | 9,8 [± 5,0] | n.s. (0,523) | 10,4 [± 4,3] | n.s. (0,086) | |
| <u>Beatmungsparameter</u> | | | | | | | | |
| PIP | cmH ₂ O | 20,3 [± 3,1] | n.s. (0,597) | 20,0 [± 3,3] | n.s. (0,399) | 20,3 [± 3,4] | n.s. (0,821) | |
| EEP | cmH ₂ O | 2,9 [± 3,2] | n.s. (0,499) | 3,0 [± 3,1] | n.s. (0,754) | 3,3 [± 3,1] | n.s. (0,607) | |
| Atemzugvolumen | ml/kg KG | 10,8 [± 2,1] | n.s. (0,313) | 11,3 [± 2,3] | n.s. (0,149) | 11,8 [± 2,2] | * (0,042) | |
| Atemfrequenz | l/min | 24,6 [± 6,6] | n.s. (0,449) | 24,6 [± 7,2] | n.s. (0,440) | 25,2 [± 7,2] | n.s. (0,410) | |
| F _i O ₂ | | 0,89 [± 0,20] | n.s. (0,185) | 0,83 [± 0,21] | *** (0,001) | 0,72 [± 0,21] | *** ($< 0,001$) | |
| <u>Blutgasanalyse</u> | | | | | | | | |
| Hämoglobin | g/dl | 8,8 [± 1,3] | *** ($< 0,001$) | 10,9 [± 1,3] | * (0,031) | 10,2 [± 1,4] | *** ($< 0,001$) | |
| Hämatokrit | % | 26,0 [± 3,8] | *** ($< 0,001$) | 32,1 [± 4,0] | * (0,031) | 30,1 [± 4,2] | *** ($< 0,001$) | |
| S _a O ₂ | % | 96,1 [± 8,4] | n.s. (0,526) | 95,2 [± 11,2] | n.s. (0,140) | 96,4 [± 7,1] | n.s. (0,438) | |
| AaDO ₂ | mmHg | 387,1 [± 179,1] | ** (0,008) | 325,7 [± 205,8] | n.s. (0,053) | 274,2 [± 177,2] | *** ($< 0,001$) | |
| pH | [log] | 7,41 [± 0,07] | * (0,043) | 7,38 [± 0,08] | n.s. (0,130) | 7,41 [± 0,06] | n.s. (0,119) | |
| <u>Lungenmechanik</u> | | | | | | | | |
| Compliance | ml/cmH ₂ O/kg KG | 0,791 [± 0,227] | *** (0,001) | 0,896 [± 0,273] | n.s. (0,484) | 0,908 [± 0,247] | *** ($< 0,001$) | |
| Resistance | cmH ₂ O/l/s | 63,3 [± 36] | n.s. (0,160) | 59,1 [± 36] | n.s. (0,141) | 52,8 [± 30] | * (0,034) | |

[Standardabweichung]; (Signifikanzniveau); p - Signifikanz; n.s. - nicht signifikant; * - signifikant; ** - sehr signifikant; *** - hoch signifikant
MAD - mittlerer arterieller Druck; ZVD - zentralvenöser Druck; PIP - positiver inspiratorischer Druck; EEP - endexpiratorischer Druck; F_iO₂ – inspiratorischer Sauerstoffanteil; S_aO₂ - arterielle Sauerstoffsättigung; AaDO₂ - alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz

Änderungen der Herzfrequenz sowie des zentralvenösen Druckes waren bei beiden Kollektiven statistisch nicht signifikant erkennbar.

4.3.2 Beatmung und Lungenfunktion

Die Beatmung beider Patientengruppen erfolgte ohne wesentliche Unterschiede. Soweit notwendig, wurde lediglich die Anpassung der inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion (F_iO_2) an die Oxygenierung der Patienten vorgenommen (Tabellen 11 und 12).

Untersuchungen der Lungenfunktion ergaben bei der Kontrollgruppe nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine weder signifikanten Veränderungen der Lungen-Compliance noch der Resistance der Atemwege (Tabelle 11). Dagegen zeigte sich bei der Studiengruppe ein hoch signifikanter Anstieg der Compliance der Lunge, der vor allem unmittelbar unter der modifizierten Filtration durch einen Anstieg von 0,79 auf 0,90 um 0,11 ml/cmH₂O/kg KG (+13,9%) gekennzeichnet ist. Nach Beendigung der modifizierten Filtration konnte im weiteren Meßverlauf eine weitere geringe Compliance-Steigerung um 0,01 auf 0,91 ml/cmH₂O/kg KG (insgesamt +15,2%) beobachtet werden. Im Rahmen der druckkontrollierten Beatmung findet sich dieser Complianceanstieg bei nicht signifikant verändertem Beatmungsdruck in den im Verlauf der Meßreihe ansteigenden Atemzugvolumina wieder. Hier besteht zwischen den Atemzugvolumina und der Compliance eine signifikante Korrelation ($p=0,002$). Eine Korrelation zwischen der beobachteten Compliance-Änderung und der modifiziert filtrierte Flüssigkeitsmenge besteht nicht ($p=0,713$).

Auch hinsichtlich der Resistance ließen sich zwischen beiden Patientengruppen statistische Unterschiede nachweisen. Innerhalb der Kontrollgruppe wurde eine insgesamt statistisch nicht signifikante Zunahme der Resistance beobachtet. Bei der Studiengruppe ist dagegen eine signifikante Resistanceabnahme während der Filtration von 63,3 auf 59,1 um 4,2 cmH₂O/l/s (-6,6%) und im weiteren Verlauf nochmals um 6,3 auf 52,8 cmH₂O/l/s (insgesamt -16,6%) meßbar.

Die als Parameter für den Gasaustausch herangezogene alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ zeigte bei der Kontrollgruppe im Meßverlauf nach Beendigung des kardiopulmonalen

Bypasses eine geringfügige, nicht signifikante Abnahme. Bei der Studiengruppe hingegen wurde im gleichen Zeitraum eine deutliche, im Rahmen der Meßreihe hoch signifikante Abnahme der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz um 113, das heißt von 387 auf 274 mmHg (-29,2%) ermittelt. Auch wenn sich innerhalb der Studiengruppe unter modifizierter Ultrafiltration eine deutliche Verringerung der AaDO₂ nachweisen ließ, sind die beiden Gruppen aufgrund des unterschiedlichen Werte-Niveaus unmittelbar nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (vgl. Abschnitt 4.2.2) statistisch nicht miteinander vergleichbar. Der Nachweis einer Korrelation zwischen der Abnahme der AaDO₂ und der modifiziert filtrierte Flüssigkeitsmenge ist nicht möglich ($p=0,596$).

4.3.3 Parameter der Rheologie

Im Meßprogramm der Kontrollgruppe war im Meßpunkt 3 ca. 10 Minuten nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine keine Blutentnahme vorgesehen. Somit können zum direkten Vergleich der Gruppen nur die Werte aus den Messungen unmittelbar (Meßpunkt 2) und ca. 20 Minuten nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (Meßpunkt 4) herangezogen werden.

Bei der Kontrollgruppe zeigte sich in diesem Zeitraum lediglich ein geringfügiger, nicht signifikanter Anstieg des Hämoglobin- bzw. des Hämatokritwertes (Tabelle 11).

Bei den Meßwerten der Studiengruppe (Tabelle 12) konnte dagegen ein hoch signifikanter Anstieg des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits beobachtet werden. Unter der modifizierten Filtration stieg der Hämoglobinwert von 8,8 auf 10,9, das heißt um 2,1 g/dl bzw. der Hämatokrit um 6,1 von 26,0 auf 32,1 % an. Im weiteren Meßverlauf (Messung 4) kam es erneut zu einem geringen Abfall des Hämoglobins um 0,7 auf 10,2 g/dl sowie des Hämatokrits um 2,0 auf 30,1 % (insgesamt jeweils +23,9% bzw. +18,2%).

5. Diskussion

Durch die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen konnte mittels Bestimmung der dynamischen Compliance der Lunge nachgewiesen werden, daß die nach Naik, Knight und Elliot vorgenommene modifizierte Ultrafiltration [21] nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers zu einer signifikanten Verbesserung der sich im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses verschlechternden Lungenfunktion führt. Eine Korrelation zu der dabei filtrierten Flüssigkeitsmenge konnte nicht signifikant nachgewiesen werden.

Patienten und Methodik

Die Patientenauswahl und deren Zuordnung zu Kontroll- bzw. Studienkollektiv erfolgte konsekutiv. Die Einslußkriterien (operative Korrektur eines angeborenen Herzfehlers mit Kardioplegie unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine; Patientenalter unter acht Lebensjahren) wurden unter Berücksichtigung der bekannten schädigenden Wirkung des kardiopulmonalen Bypasses bei kleineren Kindern [33] zur gezielten Untersuchung der Lungenmechanik festgelegt. Die sich aufgrund der Komplexität kongenitaler Herzfehler mit ihren interindividuell verschiedenen anatomischen und physiologischen Voraussetzungen ergebende mögliche Inhomogenität mußte dabei akzeptiert werden. Die Tolerierung dieser Problematik war bei vielen der bisher publizierten Untersuchungen zu pädiatrischen Korrekturoperationen kongenitaler Vitien auffällig. Da aber die relativ häufig auftretenden Diagnosen eines Vorhof- oder Ventrikelseptumdefektes lediglich einen zeitlich kurzen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erforderlich machen, wäre bei einer Beschränkung des untersuchten Patientenkollektivs auf diese Indikationen keine Untersuchung der bekannten stärker schädigenden Auswirkungen längerer Bypasszeiträume auf die verschiedenen Organsysteme möglich gewesen.

Hauptziel dieser Studie ist die Untersuchung der Lungenfunktion unter dem Einfluß des kardiopulmonalen Bypasses nach zusätzlicher modifizierter Filtration. Die hierbei vorgenommene dynamische Bestimmung von Compliance und Resistance erfolgte unter Anwendung der multiplen linearen Regressionsanalyse auf ein single-compartment-Modell der Lunge. Dieses Modell stellt lediglich eine Annäherung an das Verhalten des respiratorischen Systems dar; es hat sich aber in anderen Untersuchungen als überraschend robust und zweckmäßig erwiesen [47]. Mit Hilfe der multiplen linearen Regressionsanalyse wird bei dieser

Methode, im Gegensatz zu anderen Techniken, der gesamte Respirationszyklus für die Berechnung der Lungenmechanik genutzt. Da die Inertance des respiratorischen System vernachlässigt wurde, ist bei geringen Werten für die Resistance, bei kurzen Inspirationszeiten sowie bei hohen Werten für die Compliance und Inertance eine ‚Über‘-bestimmung der Compliance möglich. Jedoch ist bei unveränderten Respiratorparametern mit normaler Atemfrequenz eher kein Einfluß auf den zeitlichen Verlauf der Meßergebnisse zu erwarten [47]. Die im Rahmen dieser Studie gewählte Methode hat die in anderen Arbeiten [78] beschriebene Einfachheit und Reproduzierbarkeit in der Anwendung, insbesondere im Zusammenhang mit dem Untersuchungs-Setting im kardiochirurgischen Operationssaal, bestätigt.

Die Festlegung der Meßzeitpunkte erfolgte sowohl aufgrund der Einschätzung pulmonal wichtiger Situationen als auch unter Ausnutzung der routinemäßig erfolgenden Blutentnahmen.

Effekt des kardiopulmonalen Bypasses auf die Lungenmechanik

Während der Bypassphase war hinsichtlich der Lungenmechanik in den beiden untersuchten Gruppen ein Rückgang der Compliance der Lunge, gleichbedeutend mit einem Anstieg des elastischen Widerstandes, zu beobachten (Tabelle 10).

Die durch den kardiopulmonalen Bypass bedingte Schädigung der Lunge mit pulmonaler Dysfunktion ist bekannt (Kapitel 2.1). Eine Bypassdauer von mehr als 2 bis 3 Stunden, bereits präoperativ bestehende Lungenerkrankungen sowie die Sequestration polymorphkerniger Leukozyten korrelieren dabei mit dem Ausprägungsgrad der pulmonalen Dysfunktion [53].

Als eine Erklärung für die resultierende pulmonale Dysfunktion mit verminderter Compliance ist die Flüssigkeitsextravasation aus den Lungenkapillaren in das Lungeninterstitium mit einer resultierenden Versteifung des Lungengewebes anzusehen [54]. Dabei sind ein geringes Körpergewicht bzw. eine geringe Körpergröße, eine lange Bypassdauer, ausgeprägte Hypothermie und geringe Hämatokritwerte Risikofaktoren für eine gesteigerte Flüssigkeitsakkumulation [9].

Die transkapilläre Extravasation wird von dem Gleichgewicht zwischen hydrostatischen und kolloidosmotischen Druck im Intravasalraum und Interstitium sowie von der Permeabilität der Kapillarwand bestimmt [55].

Eine bei Anwendung des kardiopulmonalen Bypasses gestörte Endothelkontinuität mit gesteigerter Permeabilität der Lungenkapillaren („cappillary leak“) ist bekannt [2]. Als Grund hierfür wird vor allem der Fremdflächenkontakt des Blutes mit den einzelnen Systemen der Herz-Lungen-Maschine diskutiert [3]. Diese in vielerlei Hinsicht einer Entzündung ähnelnde Endothelschädigung wird dabei durch die Stimulierung verschiedener Entzündungskaskaden, entweder direkt oder aber über eine Aktivierung sekundärer Systeme, ausgelöst [8]. Hervorzuheben ist hierbei der alternative Weg der Komplementaktivierung über die Konversion der Komplementfaktoren C_3 und C_5 [4, 57], wobei ein Zusammenhang zwischen der Komplementaktivierung und dem postoperativ auftretenden Multiorganversagen zu bestehen scheint [56].

Die im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses, insbesondere unter Hypothermie erfolgende Aktivierung des Kallekrein-Kinin-Systems mit der konsekutiven Freisetzung von Bradykinin führt neben einer Vasodilatation zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität [5]. Normalerweise ist der Effekt von Bradykinin durch seine nahezu vollständige Inaktivierung im Rahmen der pulmonalen Zirkulation durch die Kinase II (entsprechend dem Angiotensin-converting-enzyme) der Lunge nur kurzfristig, jedoch erfolgt im Rahmen des pulmonalen Bypasses ein Umgehen der Kinase II. Folge dieses Effektes ist ein verzögerter Abbau des Bradykinin, so daß aus der vaskulären Permeabilitätserhöhung eine Extravasation von Flüssigkeit und Proteinen resultiert [5]. In der Reperfusionsphase mit einsetzender Lungenperfusion ist somit eine Bradykinin-Wirkung auf die Lungenarteriolen denkbar. Inwieweit das zur Prime-Flüssigkeit zugesetzte Aprotinin eine ausreichende Inaktivierung des Kallekrein-Kinin-Systems bewirkt, wurde im Rahmen dieser Studie nicht überprüft.

Von Bedeutung bei Anwendung des kardiopulmonalen Bypasses ist neben Aktivierung des Eicosanoid-Systems [7] auch die in jüngeren Studien gezeigte Beteiligung einer Bypass-assoziierten Lungenschädigung über aktivierte polymorphkernige Leukozyten, freie Radikale sowie andere Entzündungsmediatoren, die an der Ausprägung der Lungenschädigung beteiligt sind [57, 58, 59, 60]. Es existiert eine Vielzahl von Mechanismen, die von einer Komplementaktivierung zu einer Aktivierung der Neutrophilen und deren Einbeziehung in den inflammatorischen Prozeß führen. Sowohl die Adhäsion der Neutrophilen am Endothelium der Kapillaren mit einer durch die Degranulation von Sauerstoffradikalen vermittelten Endothelschädigung als auch die transendotheliale Zellmigration lassen sich in vivo durch C_{3a}

und C_{5a} auslösen [61]. Weiterhin bewirkt die Ablagerung des Membran-Angriffs-Komplexes (C_{5b}-C₉) auf einer Leukozytenmembran proinflammatorische Veränderungen in der Zelle [61]. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Komplement- und der Neutrophilen-Aktivierung, wobei die Adhäsionsmoleküle der Neutrophilen (CD 11_b / CD 18) eine wichtige Rolle sowohl in der Neutrophilen-vermittelten Schädigung als auch in der Komplement-vermittelten Aktivierung der Neutrophilen spielen. Der Anstieg einer CD 11_b-Expression stellt einen wichtigen Mechanismus für die transendotheliale Migration der Neutrophilen und die vaskuläre Schädigung dar [61, 62, 63]. Auch die im Zusammenhang mit dem kardiopulmonalen Bypass beobachtete Freisetzung proinflammatorischer Cytokine, insbesondere von Interleukin IL-8 und dem Tumor-Nekrose Faktor TNF- α , führt zu einer Beschleunigung der Neutrophilen-vermittelten Endothelschädigung [62, 64]. Ausgehend von der Tatsache, daß die während des kardiopulmonalen Bypasses nicht perfundierten Lungen dreimal soviel Neutrophile wie im extrapulmonalen Kreislauf enthalten [65] und daß weiterhin eine Akkumulation der aktivierten Neutrophilen im pulmonalen Gefäßbett erfolgt [66], erscheint eine Schädigung insbesondere der Lungen in der Reperfusionsphase denkbar.

Die in Folge der erhöhten Kapillarpermeabilität auftretende Flüssigkeitsextravasation führt zu einem vermehrten Wassergehalt des Gewebes und spiegelt sich im Anstieg des Gesamtkörperwassers nach kardiopulmonalem Bypass wider [9]. In direkter Folge der Endothelschädigung kommt es weiterhin zu einem Übertritt intravasaler, kolloid-osmotisch wirkender Plasmabestandteile in das Interstitium [68], so daß eine Verstärkung der Flüssigkeitsextravasation anzunehmen ist. Zusätzlich ergibt sich wegen der zugesetzten hypotonischen Prime-Volumina der Herz-Lungen-Maschine [67] sowie der dadurch verursachten Hämodilution eine weitere Verminderung des intravasalen kolloid-osmotischen Druckes, wodurch eine Flüssigkeitsverschiebung mit einem Anstieg des extravaskulären Flüssigkeitsvolumens unter anderem auch in der Lunge verstärkt wird [68]. Infolge des operativen Eingriffs am Myokard ist unmittelbar nach Bypassabgang häufig die linksventrikuläre Funktion vermindert, so daß bei postoperativ erhöhtem pulmonalarteriellen Druck auch der mikrovaskuläre hydrostatische Filtrationsdruck in den Lungenkapillaren erhöht ist [68]. Gezielte Messungen hierzu, insbesondere die Bestimmung des pulmonalarteriellen Wedge-Druckes, wurden im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Jedoch konnte im Vergleich zu der Prä-Bypassphase in beiden Gruppen ein signifikant verminderter arterieller Mitteldruck sowie ein signifikant gesteigener

zentralvenöser Druck als Hinweis auf eine verminderte linksventrikuläre Funktion beobachtet werden.

Als weiterer Grund für einen Abfall der pulmonalen Compliance nach Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses bei Kindern wurde beobachtet, daß während Bypass-Zeiten von weniger als zwei Stunden bei pulmonal präoperativ gesunden Kindern ein signifikanter Zerfall des Surfactants von oberflächenaktiven größeren zu wenig aktiven kleineren Aggregatformen erfolgt [69]. Die dafür verantwortlichen, noch nicht restlos geklärten Ursachen sind in einer verminderten Synthese bzw. Freisetzung der „lamellar bodies“ aus den Pneumozyten Typ II, einer beschleunigten Konversion von großen in kleine Aggregatformen bzw. einer verminderten Wiederaufnahme und einem Recycling der kleinen Aggregate zu suchen [69]. Diese Veränderungen werden begleitet von einer signifikanten Invasion polymorphkerniger Leukozyten in die Lunge mit deutlicher Reduktion der Lungenvolumina, insbesondere der funktionellen Vitalkapazität sowie einer Verminderung der Strömungsraten in den kleinen Atemwegen [69]. Eine Funktionsminderung des Surfactants durch einen Lungenkollaps führt zwar auch zu einem Zerfall der großen Surfactantaggregate; jedoch benötigt dieser Prozeß mehrere Tage, wie im Tierversuch gezeigt werden konnte [70]. Beobachtungen, nach denen ein hoher inspiratorischer Beatmungsdruck über eine Zunahme der Oberflächenspannung der Alveolarlavage zu einer Abnahme der Compliance führt [71], belegen zumindest auch einen Einfluß der kontrollierten Beatmung. Auch scheint es unter Hyperventilation nach einer initial erhöhten Surfactantsekretion zu einer anschließenden Surfactantinaktivierung mit verminderter Compliance zu kommen [72]. Der Effekt der mechanischen Ventilation mit normalen Atemzugsvolumina und unter Normokapnie, wie auch in vorliegender Studie praktiziert, läßt keinen signifikanten Einfluß auf die Surfactantaktivität erkennen [73]. Jedoch kann bei Zyanose oder vermindertem pulmonalen Blutfluß bereits präoperativ eine reduzierte Surfactantaktivität bzw. -synthese bestehen [69].

Eine dritte mögliche Ursache für die beobachtete Complianceveränderung könnte in der Sternotomie begründet sein. So konnte durch Jonmaker et al. gezeigt werden, daß nach medianer Sternotomie bei intakter Pleura die funktionelle Residualkapazität erhöht sein [74] und es somit bei Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck zu einer Lungenüberdehnung mit konsekutiver Complianceabnahme kommen kann [41]. Diese Möglichkeit erscheint jedoch bei

den in dieser Studie untersuchten Patienten als wenig wahrscheinlich, da bei unverändert bestehender Thoraxöffnung die Pleurahöhle im Verlauf der Meßreihe eröffnet blieb.

Da die Lungen, um die eigentliche Korrekturoperation nicht durch Atemexkursionen zu behindern, während des gesamten Bypasszeitraumes vollständig vom Respirator abgekoppelt sowie operationstechnisch bedingt einer mechanischen Kompression ausgesetzt wurden, muß auch trotz ausgiebigen Blähens der Lunge vor Wiederanschluß an den Respirator eine Verkleinerung der gesamten Austauschfläche der Lunge durch Atelektasenbildung und zusätzlich vermehrter Shuntperfusion in Betracht gezogen werden. Diese Atelektasen könnten zu einer Überdehnung der noch belüfteten Lungenareale mit folgender Zunahme des elastischen Widerstandes führen [75]. In anderen Untersuchungen konnte demonstriert werden, daß atelektatische Lufträume schwieriger zu öffnen sind als durch einfache Obstruktion der Luftwege minderbelüftete Areale ohne Kollaps der Lufträume distal der Obstruktion [76, 77]. Ob die vor Wiederaufnahme der mechanischen Ventilation durchgeführte, über einige Sekunden gehaltene tiefe Inflation der Lunge zu einer Eröffnung der atelektatischen Areale geführt hat, ist spekulativ. Eine entsprechende radiologische Diagnostik zum Nachweis von Atelektasen war intraoperativ nicht durchführbar.

Die Effekte intermittierender Ventilation, statischer Inflation der Lungen oder kontinuierlicher Sauerstoffgabe während des kardiopulmonalen Bypasses auf die weitere Lungenfunktion nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine sind unklar. Im Rahmen dieser Studie verblieben die Lungen daher in einem Zustand nach passiver Deflation.

Die im Vergleich erhöhte alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ nach Bypassabgang ist mit einer, wie bereits dargestellt, gesteigerten extravasalen Flüssigkeitsakkumulation im Lungeninterstitium und einer somit verdickten Austauschfläche zwischen alveolärem Raum und den Lungenkapillaren vereinbar [38].

Hinsichtlich der Resistance ließen sich im Vergleich der nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine ermittelten Werte mit den Ausgangswerten keine signifikanten Änderungen nachweisen. Ein aufgrund der Akkumulation von Sekret in den Atemwegen, eines Lungenkollaps bzw. entzündlich bedingter Bronchialwandverdickung erwarteter Anstieg des Atemwegswiderstandes blieb aus. Möglicherweise wirkte die Meßmethode selbst limitierend, da

die Messung des Atemwegdruckes sowie der Atemgasströmung direkt oberhalb des Endotrachealtubus erfolgte. Die Messung der Resistance war somit durch den Endotrachealtubus stark beeinflusst. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei einer Messung der Resistance des gesamten respiratorischen System oberhalb des Endotrachealtubus der Tubus selbst aufgrund des geringen Lumens durch veränderte Strömungsverhältnisse, insbesondere durch vermehrte Strömungsturbulenzen, Sekretansammlung und Deformation im Bereich des Nasopharynx, einen großen Anteil zur Resistance beiträgt [47, 78, 79, 80].

Weitere extrapulmonale Effekte des kardiopulmonalen Bypasses

In beiden Patientengruppen ließ sich ein signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes bei signifikant erhöhtem zentralvenösen Druck nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine beobachten (Tabelle 10). Diese Beobachtungen sind bereits aus anderen Untersuchungen [1] bekannt und bestätigen die Ergebnisse der hier durchgeführten Messungen. Ursächlich wird in der Literatur unter anderem auch die bereits erwähnte Aktivierung des Kallekrein-Kinin-Systems mit Bradykinin-vermittelter Vasodilatation angeführt [5]. Weiterhin ist eine verminderte Kontraktilität aufgrund myokardialer Ödeme denkbar [1]. Der in vorliegender Untersuchung bei beiden Versuchsgruppen beobachtete Anstieg der Herzfrequenz, der jedoch bei der Studiengruppe das Signifikanzniveau verfehlte, wird durch die in beiden Gruppen nach Bypassabgang verabreichten Katecholamine und als endogene Streßresponse durch den kardiopulmonalen Bypass selbst interpretiert.

Der in beiden Gruppen zu Bypassende verzeichnete signifikante Abfall des Hämatokrit sowie des Hämoglobingehaltes (Tabelle 10) wird, wie auch in anderen Studien [81], hier mit der durch die Prime-Flüssigkeit ausgelösten Hämodilution erklärt. Interessanterweise hatte die konventionelle Ultrafiltration hierbei keine hämokonzentrierende Wirkung. Diese Beobachtung bestätigt die auch von Naik et al. festgestellte, wenig wirkungsvolle Reduktion des Gesamtkörperwassers unter konventioneller Filtration [21]. Ein möglicher Erklärungsversuch hierfür ist die Anordnung des Hämofilters, in dem die Filtrationsmenge durch den Inhalt des Reservoirs der Herz-Lungen-Maschine limitiert ist [21].

Effekt der modifizierten Ultrafiltration auf die Lungenfunktion

Die vorliegende Studie hat bestätigt, daß die nach Naik, Knight und Elliott modifizierte Technik der Ultrafiltration [21] signifikante Auswirkungen auf die elastischen Eigenschaften der Lunge hat. Bei der Studiengruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Filtration ein deutlicher Anstieg der Lungencompliance sowie im Verlauf der Messungen deren weitere Zunahme nachgewiesen werden (Tabellen 11 und 12).

Die nach kardiopulmonalem Bypasses auch in der Lunge erfolgte Flüssigkeitsextravasation ist mit einem vermehrten Wassergehalt des Lungengewebes verbunden [35]. Als Ursache für den auch im Rahmen dieser Studie unter modifizierter Filtration beobachteten signifikanten Complianceanstieg (Tabelle 12) ist die erfolgte Reduktion des Gesamtkörperwassers mit konsekutiv erfolgreicher Flüssigkeitsentfernung sowohl aus den einzelnen Gewebekompartimenten als auch aus dem Lungeninterstitium denkbar [22]. Unterstützend für diesen Erklärungsansatz muß der signifikante Abfall der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ unter Filtration sowie im Zeitraum unmittelbar nach modifizierter Filtration im Sinne einer verbesserten Diffusionskapazität zwischen Alveole und Lungenkapillare gewertet werden. Eine signifikante Korrelation des Complianceanstieges bzw. des Abfalls der $AaDO_2$ zur modifiziert filtrierte Flüssigkeitsmenge ließ sich jedoch nicht nachweisen, so daß die beobachteten Veränderungen nicht ausschließlich auf die Reduktion des Gesamtkörperwassers bzw. als unmittelbare Folgen dieser Reduktion zurückgeführt werden können.

Wie bereits einleitend diskutiert, konnte in anderen Untersuchungen wiederholt eine einer Entzündung ähnelnde Endothelschädigung durch die Stimulierung verschiedener Entzündungskaskaden nach Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses festgestellt werden. Von verschiedenen Autoren wurde mittels Filtration eine Entfernung von aktivierten Komplementfragmenten nachgewiesen [82, 83]. So wurde nicht nur die Aktivierung der Komplementkaskade bei Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses während pädiatrischer Herzchirurgie bestätigt, sondern es wurden auch hohe Konzentrationen von C_{3a} und C_{5a} in dem nach Abschluß des kardiopulmonalen Bypasses gewonnen Filtrat nachgewiesen [82]. Die Interpretation dieser Ergebnisse [82] wird jedoch durch das Fehlen einer Kontrollgruppe eingeschränkt. In einer anderen Studie wurde ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration von C_{3a} und C_{5a} in Korrelation zur filtrierte Flüssigkeitsmenge sowie ein signifikanter Abfall der Zytokine, des Tumor-Nekrose-Faktors α sowie von Interleukin-6 gezeigt [83]. Eine

besondere Bedeutung kommt dabei der Entfernung des Interleukin-8 zu, bei dem eine besondere Bedeutung in der Beziehung zwischen Endothel und Neutrophilen während und nach dem Bypass vermutet wird. Die in der Literatur [2, 82] beschriebenen Hinweise auf eine maximale Komplement- und Zytokinfreisetzung während der Reperfusionsphase lassen die während der späten Reperfusionsphase durchgeführte Ultrafiltration hinsichtlich der frühzeitigen Elimination dieser Entzündungsmediatoren einer nach Abgang vom kardiopulmonalen Bypass durchgeführten Ultrafiltration als überlegen erscheinen [83]. Diese filtrationsbedingte Elimination von Entzündungsmediatoren mit einer wahrscheinlich abschwächenden inflammatorischen Reaktion nach kardiopulmonalem Bypass ist als eine mögliche Ursache für die Stabilisierung der Endothelkontinuität der Kapillaren denkbar. Andere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse und verweisen zugleich darauf, daß die klinischen Effekte nach Ultrafiltration nicht allein auf die alleinige Flüssigkeitsentfernung zurückgeführt werden können sondern zu einem nicht unwesentlichen Teil aus der Elimination von aktivierten Komplementfaktoren und von Cytokinen resultieren [84]. Pearl et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen dem während des kardiopulmonalen Bypasses erhöhten Plasmaspiegels für Thromboxan B₂, Leukotrien B₄, Endothelin-1 und der Entfernung dieser Mediatoren durch die modifizierte Ultrafiltration auf die postoperativ verbesserte kardiopulmonale Funktion beobachten [85].

Bei dem innerhalb der Studiengruppe beobachteten Abfall der Resistance (Tabelle 12) ist ein Zusammenhang mit der bereits erwähnten Reduktion des Gesamtkörperwassers und der Verminderung von Ödemen der Bronchialwand denkbar. Jedoch ist diese Beobachtung bei einem als gesichert anzunehmenden beträchtlichen Einfluß des Endotrachealtubus auf die Gesamtresistance mit Zurückhaltung zu bewerten. Bei nicht signifikant veränderten Beatmungsparametern scheint kein Zusammenhang zu den in beiden Gruppen vergleichbaren endexpiratorischen Druckverhältnissen zu bestehen, die an anderer Stelle beschrieben werden [41].

Extrapulmonale Effekte der modifizierten Ultrafiltration

Bei den Patienten der Studiengruppe ließ sich ein deutlich hämokonzentrierender Effekt unter der modifizierten Ultrafiltration feststellen (Tabelle 12). Der hierbei beobachtete Anstieg des Hämatokrits bzw. des Hämoglobingehaltes, der ebenfalls in anderen Studien bei Filtration während bzw. nach kardiopulmonalem Bypass beschrieben wird [10, 22, 37], ist als direkte Folge der Flüssigkeitsentfernung zu werten. Der im weiteren Verlauf nach modifizierter Ultrafiltration wieder leicht abfallende Hämatokrit bzw. Hämoglobingehalt (Tabelle 12) ist am wahrscheinlichsten auf die Umverteilung von Flüssigkeit aus dem Extravasal- in den Intravasalraum mit nachfolgendem Verdünnungseffekt zurückzuführen. Der im Vergleichszeitraum bei der Kontrollgruppe (Tabelle 11) ebenfalls beobachtete leichte, jedoch nicht signifikante Anstieg des Hämatokrits bzw. des Hämoglobingehaltes ist unklar und eventuell begründet in einem im Rahmen der langsamen myokardialen Erholung verbesserten „cardiac output“ mit gesteigerter Diurese. Untersuchungen hierzu sind im Rahmen dieser Studie jedoch nicht durchgeführt worden.

Ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, der im Rahmen der modifizierten Filtration bei der Studiengruppe beobachtet werden konnte (Tabelle 12), wurde bereits von Naik et al. beschrieben [22]. Er verweist auf eine Korrelation zwischen dem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes und dem Quotienten aus Filtratmenge und gesamten Blutvolumen; das unterstützt die Annahme, daß ein Flüssigkeitsentzug zu einer Blutdruckverbesserung führt. Der auslösende Mechanismus ist unklar, denkbar ist eine durch die Reduktion des myokardialen Wassergehaltes verbesserte kardiale Funktion [86]. So konnte von Elliot eine Verminderung des Volumens der Myokardwand in Assoziation mit einer verbesserten linksventrikulären diastolischen Funktion gezeigt werden [10]. Naik et al. demonstrieren nach Ultrafiltration einen Anstieg des „cardiac index“, des Blutdruckes und des systemischen Gefäßwiderstandes in Zusammenhang mit einer Verminderung der Herzfrequenz und des Lungengefäßwiderstandes [22].

Insgesamt erweist sich die modifizierte Technik der Ultrafiltration im unmittelbar postoperativen Zeitraum als eine geeignete Methode zur Abschwächung der bypassassoziierten pulmonalen Dysfunktion, der systemischen Ödemformation, sowie der durch freie Radikale ausgelösten Gewebsdestruktion und führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verbesserung der kardialen Funktion [87]. Die modifizierte Ultrafiltration ist ein sicheres Verfahren, das die Notwendigkeit

von Bluttransfusionen und die Zeitdauer für eine postoperative Beatmung, insbesondere bei Risikopatienten mit einer präoperativ bestehenden pulmonalen Hypertension, bei Neonaten sowie bei langer Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, vermindert [88, 89]. Die Beobachtungen zur Langzeitwirkung, vor allem hinsichtlich der Dauer der postoperativen Beatmung und der Aufenthaltsdauer der Patienten auf einer Intensivstation, sind nicht einheitlich. In einer anderen Untersuchung [90] konnte zwar ebenfalls eine Verbesserung der pulmonalen Compliance nach kardiopulmonalen Bypass und modifizierter Ultrafiltration beobachtet werden, jedoch war dieser Effekt nur kurzfristig anhaltend und führte zu keiner verminderten Beatmungs- bzw. Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation. Ein Ziel weiterer Untersuchungen muß deshalb die Klärung von längerfristigen Auswirkungen der postoperativ durchgeführten modifizierten Ultrafiltration sein.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte durch die Bestimmung der dynamischen Compliance und der Resistance mittels multipler linearer Regressionsanalyse unter Nutzung des single-compartment-Modells der Lunge demonstriert werden, daß die nach Naik, Knight und Elliot [21, 22] modifizierte, unmittelbar nach Abgang vom kardiopulmonalen Bypass durchgeführte Ultrafiltration zu einer signifikanten Verbesserung der im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses verschlechterten Lungenfunktion führt, die sich in einem signifikanten Anstieg der dynamischen Compliance der Lunge und einem Abfall der Resistance der Atemwege zeigt. Eine Korrelation zu der dabei filtrierte Flüssigkeitsmenge bestand nicht, jedoch muß für die beobachteten Veränderungen ursächlich der filtrationsbedingte Flüssigkeitsentzug sowie die Entfernung von Entzündungsmediatoren angenommen werden.

Es wird dargelegt, daß mittels der verwendeten Technik der modifizierten Ultrafiltration eine schnelle und signifikante Anhebung des Hämatokrits bzw. Hämoglobingehaltes bei einer gleichzeitigen Stabilisierung der Kreislauftsituation mit einer signifikant nachweisbaren Verbesserung des mittleren arteriellen Blutdruckes, insbesondere in der Phase der schwierigen Kreislaufadaptation nach kardiopulmonalem Bypass, erzielt werden kann.

Hinsichtlich der mittels Ultrafiltration vorgenommenen Flüssigkeitselimination, der Verbesserung der pulmonalen Funktion, des systemischen arteriellen Blutdruckes, der myokardialen Kontraktilität sowie der kontrollierten Anhebung des Hämatokrits erscheint die nach Abgang vom kardiopulmonalen Bypass durchgeführte Ultrafiltration im Vergleich zur während der späten Reperfusionsphase angewendeten Ultrafiltration die geeignetere Methode zu sein.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. E. Lange vom Deutschen Herzzentrum Berlin, Abteilung Kinderkardiologie / Angeborene Herzfehler, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. I. Schulze-Neick vom Deutschen Herzzentrum Berlin, Abteilung Kinderkardiologie / Angeborene Herzfehler für die Betreuung und fachliche Hinweise, Herrn Prof. Dr. med. R. Hetzer sowie Herrn Prof. Dr. med. Alexi-Meskischvili für die intraoperative Zusammenarbeit sowie den Mitarbeitern der Abteilungen Kinderkardiologie, Anästhesie sowie Kardiotechnik des Deutschen Herzzentrums Berlin für ihre Unterstützung bei der Realisierung der aufwendigen Meßserien.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß diese Dissertation von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt sowie die benutzten Hilfsmittel und die Literatur vollständig angegeben sind.

Jost Wigand Richter

Literaturverzeichnis

1. Stark J, de Leval M. Surgery for congenital heart defects. Second Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, PY, USA. 1994.
2. Finn A, Kaik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliot M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; *105*: 234-241.
3. Elliot MJ, Finn AHR. Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg* 1993; *56*: 1503-1508.
4. Bonser RS, Dave JR, Gademsetty MK, et al. Complement activation before, during and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; *4*: 291-296.
5. Pang LM, Stalcup SA, Lipset JS, Hayes CJ, Bowman FO, Mellins RB. Increased circulating bradykinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children. *Circulation* 1979; *60*: 1503-1507.
6. Wachtvogel YT, Harpel PC, Edmunds LH, Colman RW. Formation of C1s-C1-inhibitor, kallekrein-C1-inhibitor and plasmin alpha2-plasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood* 1989; *73*: 468-471.
7. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, Oldham HN, Peterson MB. Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; *95*: 842-849.
8. Roysten D. Cardiopulmonary Bypass. Blood cell activation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; *2*: 341-357.
9. Maehara T, Novak I, Wyse RKH, Elliot MJ. Perioperative monitoring of total body water by bioelectrical impedance in children undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; *5*: 258-265.
10. Elliot MJ. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; *56*: 1518-1522.
11. Laks H, Standeven J, Blair O, Hahn J, Jellinek M, Willman VL. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; *73*: 129-134.
12. Kopman EA, Ferguson TB. Pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1978; *57*: 367-370.
13. Chesney RW, Kaplan BS, Freedom RM, Haller JA, Drummond Kn. Acute renal failure: An important complication of cardiac surgery in infants. *J Pediatr* 1975; *87*: 381-388.
14. Ridgen SPA, Barratt TM, Dillon MJ, de Leval M, Stark J. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child* 1982; *57*: 425-430.
15. Asfour B, Bruker B, Kehl HG, Fründ S, Scheld HH. Renal insufficiency in neonates after cardiac surgery. *Clin Nephrol* 1996; *46*: 59-63.

16. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, Jacobs ML. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; *113*: 71-79.
17. Elliot MJ. Minimising the bypass circuit: a rational step in the development of pediatric perfusion. *Perfusion* 1993; *8*: 81-86.
18. Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, LeBlanc JG. Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; *113*: 64-70.
19. Fleming F, Bohn D, Edwards H, Cox P, Geary D, McCrindle BW, Williams WG. Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children - a comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; *109*: 322-331.
20. Dickneite G. Influence of C1-inhibitor on inflammation, edema and shock. *Behring Institut Mitteilungen* 1993; *93*: 299-305.
21. Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991; *6*: 41-50.
22. Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A Prospective Randomized Study of a Modified Technique of Ultrafiltration During Pediatric Open Heart Surgery. *Circulation* 1991; *84* (supplement III): 422-431.
23. Ad N, Snir E, Katz J, Birk E, Vidne BA. Use of the modified technique of ultrafiltration in pediatric open-heart surgery: a prospective study. *Isr J Med Sc* 1996; *32*: 1326-1331.
24. Schlunzen L, Pedersen J, Hjortholm K, Hansen OK, Ditlevsen E. Modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *Perfusion* 1998; *13* (2): 105-109.
25. Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Pedersen T, Seem E, Mollnes TE. Ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: effects on hemodynamics, cytokines and complement. *Cardiovasc Res* 1996; *31*: 596-602.
26. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; *68*: 1107-1115.
27. Elliott MJ, Rao PV, Hampton M. Current pediatric perfusion practice in the United Kingdom. *Perfusion* 1993; *8*: 7.
28. Hill AG, Groom RC, Akl BF, Lefrak EA, Karuse M. Pediatric Perfusion: Current practice in North America. *Perfusion* 1993; *8*: 27.
29. Ratcliffe JM, Wyse RKH, Hunter S, Alberti KGMM, Elliot MJ. The role of the priming fluid in the metabolic response to cardiopulmonary bypass in children of less than 15 kg body weight undergoing open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; *36*: 65-74.
30. McKnight CK, Elliott MJ, Pearson DT, Holden MP, Alberti KGMM. The effect of four different crystalloid bypass pump-priming fluids upon the metabolic response to cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; *90*: 97-111.

31. Yeh T, Parmar JM, Rebeyka IA, Lofland GK, Allen EL, Dignan RJ, Dyke CM, Wechsler AS. Limiting edema in neonatal cardiopulmonary bypass with narrow-range molecular weight hydroxyethyl starch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; *104*: 659-665.
32. Ratcliffe JM, Elliot MJ, Wyse RKH. The metabolic load of stored blood. Implications for major transfusions in infants. *Arch Dis Child* 1986; *61*: 1208.
33. Elliot MJ, Hamilton JRL, Clark I. Perfusion for pediatric open-heart surgery. *Perfusion* 1990; *5*: 1-8.
34. Laks H, Standeven J, Blair O, Hahn J, Jellinek M, Willman VL. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; *73*:129-138.
35. Maehara T, Novak I, Wyse RKH, Elliot MJ. Perioperative monitoring of total body water by bioelectrical impedance in children undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;*5*: 258.
36. Finn A, Moat N, Rebuck N, Strobel S. Systemic inflammation during pediatric cardiopulmonary bypass: changes in neutrophil adhesive properties. *Perfusion* 1993; *8*: 39.
37. Paret G, Cohen AJ, Bohn DJ, Edwards H, Taylor R, Geary D, Williams WG. Continuous arteriovenous hemofiltration after cardiac operations in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; *104*: 1225-1230.
38. Thews G. Lungenatmung. in: Schmidt RF, Thews G (Herausgeber). *Physiologie des Menschen*. 24. Auflage. Springer Verlag. Berlin. 1990.
39. Haddad GG, Fontán JJP. Respiratory function and approach to respiratory disease. in: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE (Herausgeber). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia.1996.
40. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Forth edition. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, 1993.
41. Dechman GS, Chartrand DA, Ruiz-Neto PP, Bates JHT. The effect of changing end-expiratory pressure on respiratory system mechanics in open- and closed-chest anesthetized, paralyzed patients. *Anesth Analg* 1995; *81*: 279-286.
42. Loring SH, Drazen JM, Smith JZ et al. Vagal stimulation and aerosol histamine increase hysteresis of lung recoil. *J Appl Physiol* 1981; *51*: 806-811
43. Hantos Z, Daroczy JM, Smith JC, et al. Modelling of low frequency pulmonary impedance in dogs. *J Appl Physiol* 1990; *68*: 849-860.
44. Mead J, Collier C. Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anaesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1959; *14*: 669-678.
45. Dechmann G, Lauzon AM, Bates JHT. Mechanical behaviour of the canine respiratory system at very low lung volumes. *Respir Physiol* 1994; *95*: 119-129.

46. Lanteri CJ, Petak F, Gurrin L, Sly PD. Influence of inertance on respiratory mechanics measurement in mechanically ventilated puppies. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 130-138.
47. Lanteri CJ, Kano S, Nicolai TH, Sly PD. Measurement of dynamic respiratory mechanics in neonatal and pediatric intensiv care: the multiple linear regression technique. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 29-45.
48. Olinsky A, Bryan AC, Bryan MH. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *S Afr Med J* 1976; 50: 128-130.
49. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1209-1215.
50. LeSouef PN, England SJ, Bryan AC. Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 552-556.
51. Mead J, Whittenberger JL. Physical properties of the human lung measured during spontaneous respiration. *J Appl Physiol* 1953; 5: 779-796.
52. Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978; 26(3): 231-240.
53. Pennock JL, Pierce WS, Waldhausen JA. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. *Surg Obstet Gynecol* 1977; 145: 917-927.
54. DiCarlo JV, Steven JM. Respiratory failure in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(3): 525-542.
55. Witzleb E. Funktionen des Gefäßsystems. in: Schmidt RF, Thews G (Herausgeber). *Physiologie des Menschen*. 24. Auflage. Springer Verlag. Berlin. 1990.
56. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978-987.
57. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857.
58. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operation: evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 759-766.
59. Pyles LA, Fortney JE, Kudlack JJ, Gustafson RA, Einzig S. Plasma antioxidant depletion after cardiopulmonary bypass in operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 165-171.
60. Bando K, Pillai R, Cameron DE, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 873-877.

61. Moat NE, Rebuck N, Shore DF, Evans TW, Finn AHR. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1509-1514.
62. El Habbal MH, Carter H, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S. Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 102-107.
63. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS. Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD 18-dependent mechanism. *Circulation* 1995; 92: 2276-2283.
64. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planché C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 545-553.
65. Staub NC, Schultz EL, Albertine KH. Leucocytes and pulmonary vascular injury. *Ann NY Acad Sci* 1982; 84: 332-343.
66. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL. Neutrophil activation and adhesion molecule expression in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 775-781.
67. Tølløfsrud S, Svennevig JL, Breivik H, Kongsgaard U, Øzer M, Hysing E, Mohr B, Seem E, Geiran O, Abdelnour M, Frøysaker T, Noddeland H. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's acetate compared with dextran, polygeline, or albumin. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(5): 671-677.
68. Hoeft A, Korb H, Mehlhorn U, Stephan H, Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 1991; 66: 73-80.
69. McGowan FX, Ikegami M, del Nido PJ, Motoyama EK, Kurland G, Davis PJ, Siewers RD. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 968-977.
70. Oyarzun MJ, Stevens P, Clements JA. Effects of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res* 1989; 15: 909-924.
71. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-315.
72. Oyarzun MJ, Clements JA. Control of lung surfactant by ventilation, adrenergic mediators, and prostaglandins in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 879-891.
73. Ennema JJ, Reijngoud DJ, Wildevuur CHRH, Egberts J. Effects of artificial ventilation on surfactant phospholipid metabolism in rabbits. *Respir Physiol* 1984; 1: 15-28.
74. Jonmarker C, Nordstrom L, Werner O. Changes in functional residual capacity during cardiac surgery. *J Anaesth* 1986; 58: 428-432.

75. Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, et al. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J* 1989; 2: 528-535.
76. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol rev* 1971; 51: 368-385.
77. Rothen HU, Spore B, Engberg G, et al. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth* 1993; 71: 788-795.
78. Seear M, Wensley D, Werner H. Comparison of three methods for measuring respiratory mechanics in ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10 (4): 291-295.
79. Farstad T, Bratlid D. Effect of endotracheal tube size and ventilator settings on the mechanics of a test system during intermittent flow ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11 (1): 15-21.
80. Wright PE, Marini JJ, Bernard GR. In vitro versus in vivo comparison of endotracheal tube airflow resistance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (1): 10-16.
81. Perez JMB, Villagra F, Leon JP, Gomez R, Diaz P, Salazar M, Checa SL, Sanchez PA, Alonso A, Vellibre D. Total hemodilution in children during open heart surgery. In Crupi G, Parenzan L, Anderson RH. *Perspectives in pediatric cardiology. Volume 2, Part 3.* 1990; Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco, NY.
82. Andreasson S, Göthberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B. Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1515-1517.
83. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhé P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 1181-1189.
84. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhé P, Safran D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 965-976.
85. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW. Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1369-1375.
86. Rivera ES, Kimball TR, Bailey WW, Witt SA, Khoury PR, Daniel SR. Effect of venovenous ultrafiltration on myocardial performance immediately after cardiac surgery in children. A prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 776-772.
87. Nagashima M, Shin'oka T, Nollert G, Shum-Tim D, Rader CM, Mayer JE Jr. High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 1998; 19 Suppl: 378-384.

88. Bando K, Turrentine MW, Vijar P, Sharp TG, Sekine Y, Lalone BJ, Szekely L Brown JW. Effect of modified Ultrafiltration in high risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; *66*: 821-827.
89. Bando K, Vijar P, Turrentine MW, Sharp TG, Means LJ, Ensing GJ, Lalone BJ, Sekine Y, Szekely L, Brown JW. Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; *115*: 517-525.
90. Keenan HT, Thiagagajan R, Stephens KE, Williams G, Ramamoorthy C, Lupinetti FM. Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; *119*: 501-507.